Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstitutes für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen

Zur Frage der Ermittlung eines Vergleichskollektives mit «normaler» Häufigkeit von Anti-HBs und der Wertigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc als Hepatitis-B-Marker

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN ENGLERT
aus Aschaffenburg

1983

Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. W. Schneider
des Zentralinstitutes für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen

Zur Frage der Ermittlung eines Vergleichskollektives mit «normaler» Häufigkeit von Anti-HBs und der Wertigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc als Hepatitis-B-Marker

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HERMANN ENGLERT
aus Aschaffenburg

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter :	Professor Dr. W. Schneider
2. Berichterstatter :	Professor Dr. Dr. R. Schmelzle

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Die Anregung zu dieser Untersuchung gab Herr Professor Dr. med. W. Schneider, Direktor der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank der Universität Tübingen, dem ich auch für die Übernahme und Korrektur der Arbeit meinen Dank aussprechen möchte.

Weitere, wertvolle Ratschläge und Hilfen verdanke ich Herrn Dr. med. G.G. Frösner, Privatdozent am Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. med. U. Sugg für seine Anregungen und seine unermüdliche Betreuung beim Abfassen der Arbeit sowie für deren freundliche Durchsicht.

Herrn Professor Dr. med. G. Kieninger, Geschäftsführender Oberarzt und Stellvertretender Direktor der Abteilung Allgemeine Chirurgie und Unfallchirurgie mit Poliklinik der Universität Tübingen, für die Erlaubnis zum Sammeln der Seren in der Ambulanz der Unfallchirurgie.

Herrn Dipl. Math. K. Wittkowski vom Institut für Med. Biometrie der Universität Tübingen für seine Beratung bei der Lösung statistischer Fragen.

Herrn M. Tobien für die Berechnung der Wahrscheinlichkeiten und Signifikanzen auf Eagle 2.

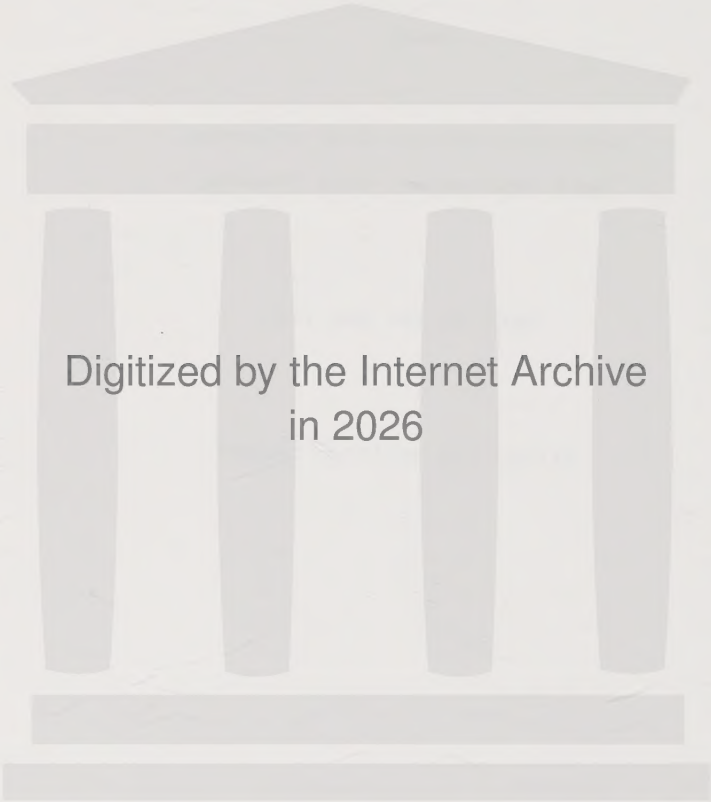
Leid

Leid verursachen; Leid erfahren;

Leid ignorieren; Leid lindern.

Ama, et fac qua vis!

Allen, die gelitten haben!


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0009

Inhaltsverzeichnis

Seite

I Einleitung

1. Geschichte der Hepatitisforschung 1
2. Gegenwärtiger Wissensstand 7
   2.1. Nicht A- Nicht B- Hepatitiden 8
   2.2. Hepatitis A 11
   2.3. Hepatitis B 15
3. Problemstellung der vorliegenden Arbeit 29

II Material und Methoden

1. Untersuchte Gruppe 30
   1.2. Hepatitisfragebogen (Unfallpatienten) 32
2. Methodik 33
   2.1. Radioimmunoassay zur Bestimmung des HBsAg 34
   2.2. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Anti-HBs 41
   2.3. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Anti-HBc 45

III Ergebnisse

1. Zusammensetzung der Gruppe der Unfallpatienten im Vergleich mit der Wohnbevölkerung Tübingens 48
2. Sozioökonomischer Status und Altersstruktur bei Tübinger Unfallpatienten und Blutspendern 50
3. Häufigkeit von HBsAg und Anteil der Ausländer 52
4. Häufigkeit von Anti-HBs und Anteil der Ausländer 55

Seite

5. Altersverteilung und geschlechtsspezifische Häufigkeit von Anti-HBs 58
6. Häufigkeit von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei deutschen Unfallpatienten und bei Blutspendern 60
7. Häufigkeit von Anti-HBc bei deutschen Unfallpatienten und solitäre Befunde von Anti-HBs und Anti-HBc 63
8. Häufigkeit von HBV-Markern bei deutschen Unfallpatienten im Vergleich mit weiteren Blutspendergruppen 66
9. Beziehung zwischen Hepatitisanamnese und Antikörperhäufigkeit 71
10. Hepatitismorbidität bei deutschen Unfallpatienten in verschiedenen Zeitabschnitten 74

IV Diskussion 78

V Zusammenfassung 106

VI Literaturverzeichnis 107

I Einleitung

1. Geschichte der Hepatitisforschung

Bis zum Jahr 1965, dem Jahr der Entdeckung des "Australia Antigens", nahm der medizinische Wissensstand um die Ätiologie und Epidemiologie der Hepatitis nur sehr langsam zu.
Erste Beschreibungen eines seuchenhaften Auftretens von mit ikterischem Leitsymtom verbundenen Erkrankungen wurden schon im Mittelalter gegeben (zitiert nach ZUCKERMAN, 1972). Vor allem während der großen Kriege der letzten Jahrhunderte traten Epidemien ikterischer Erkrankungen auf, wohl infolge der Verschlechterung der hygienischen Verhältnisse (von BORMANN u. Mitarb., 1943). Dabei dürfte es sich wohl um die durch den fäkal-oralen Infektionsweg und eine kurze Inkubationszeit von 14 - 50 Tagen gekennzeichnete "Hepatitis epidemica" gehandelt haben.
Erst 1885 wurde die Hepatitis erstmals mit dem Begriff einer durch spezifische Erreger verursachten Infektion in Verbindung gebracht und eine Form der Hepatitis mit besonderem Übertragungsweg als eigenständiges Krankheitsbild von den anderen Erscheinungsformen der Gelbsucht abgegrenzt: LÜRMAN beschrieb das Auftreten von 191 ikterischen Erkrankungen nach einer Impfung von 1289 Arbeitern der WESER - AG in Bremen mit einem vom Menschen gewonnenen Pockenimpfstoff. Diese Form der Hepatitis unterschied sich durch die beobachtete, lange Inkubationszeit von mehreren Wochen bis zu 8 Monaten und den - da mehrere hundert nach der Impfung eingestellte Arbeiter nicht erkrankten - offensichtlich parenteralen Infektionsweg (LÜRMAN, 1885).
FLAUM et al. bestätigten 1926 den Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser uns heute als Serumhepatitis bekannten Erkrankung und der Verwendung

von mit menschlichem Serum kontaminierten Spritzen und Kanülen (FLAUM et al., 1926).

In der Folgezeit häuften sich vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum Berichte über das Auftreten von Serumhepatitis nach Impfungen mit menschlichen Seren oder im Zusammenhang mit intravenösen Injektionen bei der Behandlung venerischer Erkrankungen.
PROPERT beschrieb 1938 Hepatitiden mit langer Inkubationszeit bei Kindern, die zur Masernprophylaxe Sammelseren von Erwachsenen erhalten hatten. 1939 beobachtete FINDLAY Hepatitisepidemien mit langer Inkubationszeit nach Grippeimmunisation mit menschliches Serum enthaltenden Impfstoffen, und 1943 berichtet der gleiche Autor von einer weiteren solchen Epidemie nach Gelbfieberimpfungen (PROPERT, 1938; FINDLAY et al., 1939 und 1943).

Nach dem Auftreten ausgedehnter Hepatitisepidemien unter den britischen Mittelmeertruppen und nach dem wohl größten, bekannten Ausbruch von Hepatitis B, bei dem im Jahr 1942 28.585 amerikanische Soldaten nach Gelbfieberimmunisation erkrankten (EDITORIAL, 1942; nach ZUCKERMAN, 1979), wurde im Mai 1943 in England ein "Jaundice Research Team" unter der Leitung von Prof. L.J. WITTS gegründet.
Die in dieser Arbeitsgruppe durchgeführten Experimente brachten jedoch nur grobe Aufschlüsse über Ätiologie und Epidemiologie der Hepatitis, zeigten jedoch, daß es zumindest zwei, epidemiologisch und immunologisch verschiedene Typen der Virushepatitis gibt (Siehe Tab. 1).

Tab. 1: 1947 bekannte Unterschiede zwischen Hepatitis A und Hepatitis B (nach MacCALLUM, 1972).

	Hepatitis A	Hepatitis B
Inkubationszeit	15 - 40 Tage	60 - 160 Tage
Infektionsquelle	Stuhl oder Blut	Blut
Infektionsweg	oral und parenteral	parenteral
Immunität	nur homolog	nur homolog
Hitzeresistenz des Erregers	überlebt 30 min. bei 56°C	überlebt 60 min. bei 60°C
Prophylaxe mit γ-Globulinen	gut	wirkungslos

Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch ab 1956 ausgeführte Versuche an der Willowbrook State School, New York, einem Heim für geistig behinderte Kinder. Allerdings wurde beobachtet, daß die Serumhepatitis auch auf oralem Weg übertragen werden kann (nach ZUCKERMAN, 1979).

Die von VIRCHOW 1865 nach einer bei einem Einzelbefund beobachteten katarrhalischen Verlegung des Gallenausführungsganges geprägte (nach ZUCKERMAN, 1979) und bis zum Jahr 1945 im Schrifttum für die Hepatitis verwendete Bezeichnung "Ikterus Katarrhalis" oder "Catarrhal Jaundice" [1] zeigt, daß zu diesem Zeitpunkt die Einordnung der Hepatitis als eine durch einen spezifischen Erreger verursachte Infektionskrankheit

---

[1] Das Wort "jaundice" stammt von dem franz. "jaune" = gelb.

Die Prodromalerscheinungen einer Gelbsucht waren immer verbunden mit gastrointestinalen Störungen, und VIRCHOW, ebenso wie 10 Jahre vor ihm schon BAMBERGER, nahm an, daß eine nicht unbedingt spezifische, bakterielle Infektion, aufsteigend vom Intestinum, den Gallenausführungsgang durch eine katarrhalische Entzündung blockiere (nach ZUCKERMAN, 1979).

noch nicht gesichert war.

Zumindest diese Unsicherheit konnte von der oben genannten Forschungsgruppe durch Übertragungsexperimente an Freiwilligen aus dem Wege geräumt werden. Wenn es auch nicht gelang, die Erreger der Hepatitis im Laboratorium zu züchten oder zu isolieren, so trugen diese Studien neben anderen (VOEGT, 1942; CAMERON, 1943) mit dazu bei, die Ansicht der virusbedingten Ätiologie der Hepatitis in den Jahren bis 1945 zu etablieren.

BLUMBERG und Mitarb. entdeckten schließlich 1965 auf der Suche nach unbekannten Serumproteinen ein Antigen, das keinem der bekannten Serumprotein-Systeme zuzuordnen war. Da es erstmals im Serum eines australischen Ureinwohners nachgewiesen wurde, nannte man es "Australia Antigen". Zunächst hielt man dieses Antigen für ein autosomal vererbtes Isoantigen vergleichbar den Blutgruppenantigenen, vor allem wegen seines familiär gehäuften Auftretens und wegen der zunächst angenommenen, lebenslangen Persistenz (BLUMBERG et al., 1965 und 1966).
Der aus dem häufigen Vorkommen dieses Antigens bei mongoloiden und an Leukämie erkrankten Heiminsassen gezogene Schluß eines Zusammenhangs dieses neuen Antigens mit Mongolismus und Leukämie (BLUMBERG et al., 1966 und 1967) erwies sich ebenso als Irrweg. Dieser vermeintliche Zusammenhang wurde später erklärt durch die höhere Hepatitisdurchseuchung in Heimen und durch die häufigen Bluttransfusionen bei Leukämikern (SUTNICK et al., 1970).
Erst nachdem mehrere Autoren - unter anderen OKOCHI und BLUMBERG selbst - den Zusammenhang zwischen akuter Hepatitis B und dem Auftreten des Australia Antigens

beobachteten (BLUMBERG et al., 1968; BLUMBERG et al., 1969; OKOCHI et al., 1968), konnte PRINCE 1968 zeigen, daß dieses Antigen während der Inkubationszeit und bis zum Gipfel der klinischen Erkrankung im Serum akut an Hepatitis B erkrankter Patienten auftrat (PRINCE, 1968) und es als identisch mit dem Serumhepatitis-Antigen beschreiben.
Zur Differenzierung der epidemiologisch unterschiedlichen Krankheitsbilder schlug PRINCE die Bezeichnungen "Serumhepatitis (SH)" im Gegensatz zur "Infektiösen oder Epidemischen Hepatitis (IH)" vor (PRINCE et al., 1970); Bezeichnungen, die heute nach der von der Weltgesundheitsorganisation 1973 und 1975 und dem WHO EXPERT COMMITTEE ON VIRAL HEPATITIS 1977 empfohlenen Nomenklatur abgelöst wurden durch die Begriffe "Hepatitis A" für die "Hepatitis Epidemica" und "Hepatitis B" für die "Serumhepatitis" (WHO, 1973; WHO, 1975; WHO, 1977).

DANE und Mitarbeiter fanden 1970 einen weiteren Partikel im Serum von an Hepatitis B erkrankten Patienten, den nach seinem Entdecker benannten "Dane-Partikel", bestehend aus einem Innenkörper (Core) mit 28 nm Durchmesser und einer 7 nm dicken Hülle (Surface) (DANE et al., 1970).
Nähere Untersuchungen dieses Partikels führten zu der Annahme, daß das Australia Antigen mit dem während der Infektion im Überschuss produziertem Hüllmaterial des Dane-Partikels identisch ist (ALMEIDA et al., 1970 und 1971). ROBINSON et al. konnten schließlich 1974 durch den Nachweis einer doppelsträngigen DNS von 1,6 Millionen Molekulargewicht im Core zeigen, daß es sich beim Dane-Partikel um ein Viruspartikel und somit wahrscheinlich um den Erreger der Hepatitis B handelt (ROBINSON et al., 1974).

Ein der Entdeckung des Australia Antigens gleichzusetzender Durchbruch auf dem Gebiet der Hepatitis-A-Forschung war der 1967 von DEINHARDT geführte Beweis, daß Krallenaffen für vom Menschen stammende Hepatitis-A-Erreger empfängliche Versuchstiere sind (DEINHARDT et al., 1967), sowie der erstmalige Nachweis von etwa 27 nm messenden Viruspartikeln im Stuhl von an Hepatitis A erkrankten Patienten durch FEINSTONE und Mitarbeiter im Jahre 1973 (FEINSTONE et al., 1973).

Die aus den oben geschilderten Befunden entwickelten Methoden zum Nachweis der Antigen-Antikörper-Systeme der Virushepatitiden vom Typ A und B ermöglichten von nun an eine gesicherte Diagnose der Infektionserkrankung und erweiterten vor allem das Wissen über die Epidemiologie der Hepatitis A und B wesentlich.

Weiterhin zeigten diese spezifischen Nachweismethoden einen regional unterschiedlich hohen Prozentsatz von Hepatitiden auf, bei denen sich keine der bekannten Erreger vom Typ A oder B, sowie keine der anderen hepatotropen Viren nachweisen ließen. PRINCE beschrieb 1974 als einer der ersten Autoren Posttransfusionshepatitiden mit langer Inkubationszeit jedoch ohne serologisch nachweisbaren Erreger und grenzte diesen Typ "Nicht A-Nicht B" mit unbekanntem Erreger oder Erregern als dritte, eigenständige Hepatitisform ab (PRINCE et al., 1974).

I 2. Gegenwärtiger Wissensstand

Während zu Zeiten der ersten Übertragungsexperimente die einzelnen Erscheinungsformen der Hepatitis aufgrund epidemiologischer Beobachtungen, speziell der Inkubationszeit und des Infektionsweges, unterschieden wurden, ist inzwischen der Erreger zum Unterscheidungskriterium geworden.
Es können heute folgende Formen der Virushepatitiden unterschieden werden:

Hepatitis A
Epidemische Hepatitis oder Kurze-Inkubationszeit-Hepatitis oder Infektiöse Hepatitis (IH) mit dem Hepatitis-A--Virus (HAV) als Erreger.

Hepatitis B
HBs-Antigen(Australia Antigen)-positive Hepatitis mit den auf bereits früher erkannten, epidemiologischen Zusammenhängen hinweisenden Synonyma: Postvaccinationshepatitis, Salvarsanhepatitis, Serumhepatitis, Posttransfusionshepatitis[1], Spritzenhepatitis und Lange--Inkubationszeit-Hepatitis mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) = Dane-Partikel als Erreger.

Nicht bestimmbare und übrige Formen:
Nicht A- Nicht B- Hepatitis
Die heute häufigste Form der Posttransfusionshepatitis[1] mit unbekanntem Erreger oder Erregern.
Hepatitis durch andere Viren
Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV) und andere.

---

[1] Der Begriff Posttransfusionshepatitis wird in der heutigen Literatur nicht mehr als Synonym für die Hepatitis B verwendet, sondern bezeichnet sämtliche nach einer Transfusion oder Verabreichung von Blutprodukten auftretenden Hepatitiden.

I 2.1. Nicht A- Nicht B- Hepatitiden

In etwa 20 % aller Hepatitiden läßt sich nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten zur Diagnose von Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Infektionen kein Erreger nachweisen. MÜLLER konnte unter den Hepatitiden des Raumes Hannover im Jahr 1975 19% aller Hepatitis-Erkrankungen dem Typus Nicht A- Nicht B zuschreiben (MÜLLER u. Mitarb., 1976).
Ein in Europa sehr geringer Teil dieser Hepatitiden wird durch Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus oder durch andere Viren (Gelbfiebervirus) verursacht. Diese Erkrankungen können heute serologisch identifiziert werden und verlaufen klinisch teilweise unter einem der Virushepatitis ähnlichem Bild (WEWALKA, 1980).

Der überwiegende Teil gehört zu den sogenannten Nicht A- Nicht B- Hepatitiden, die weder den bekannten Hepatitisviren A oder B, noch den anderen fakultativ hepatotropen Viren zugerechnet werden können. Sichere Hinweise auf die infektiöse Natur der Nicht A- Nicht B- Hepatitis erhielt man durch das epidemieartige Auftreten in Plasmapheresezentren (FERENCI et al., 1979), durch die Tatsache, daß bestimmte Spender diese Hepatitisform mehrfach übertragen haben, sowie durch gezielte Übertragungsversuche an Tieren (ALTER et al., 1978; TABOR et al., 1978; TSIQUAYE et al.,1979). Da auch HAV- und/oder HBV-immune Probanden infiziert werden können, muß es sich um einen oder mehrere vom HAV und HBV unterscheidbare Erreger handeln. Hinweise auf mehr als einen Erreger ergeben sich auch aus mehreren Nicht A- Nicht B- Hepatitis-Erkrankungen eines einzelnen Patienten (MOSLEY et al., 1977).

Die mittlere Inkubationszeit liegt bei 50 Tagen (15 - 160) und ist kürzer als bei der HBV-Infektion, die klinischen Verläufe sind meist weniger schwerwiegend, aber vergleichbar mit denen der Hepatitis-B--Infektion. Es werden jedoch auch tödliche, fulminante Krankheitsverläufe beschrieben. Vergleichbar mit der Hepatitis B ist auch die Langzeitprognose der Nicht A-Nicht B- Hepatitis: Chronisch-persistierende und chronisch-aggressive Verläufe sind möglich und werden etwa dreimal so häufig gefunden wie nach HBV-Infektionen (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979).
Ähnlich wie bei der Hepatitis B scheint auch ein "Carrier"- oder "Dauerträger"-Status möglich zu sein, da Übertragungen der Nicht A- Nicht B- Hepatitis durch Bluttransfusionen vom klinisch gesunden Spender beobachtet wurden (ZUCKERMAN, 1979).
Die Nicht A- Nicht B- Hepatitis wird häufig mit der Verabreichung von Blut und Blutprodukten (besonders von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Konzentraten, da diese aus großen Plasmapools von bis zu 6000 l hergestellt werden) übertragen. Andere Übertragungswege werden diskutiert.
Bedingt durch das in den Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion vorgeschriebene HBs-Antigen - Screening [1] wird die sogenannte Posttransfusionshepatitis in steigendem Maße durch Erreger der Nicht A- Nicht B- Hepatitis hervorgerufen (SUGG, 1982). In den USA stellt diese Form der Hepatitis zur Zeit den überwiegenden Teil der Posttransfusionshepatitiden. (ZUCKERMAN, 1979; PRINCE, 1974).
Ein Marker zum spezifischen Nachweis der Nicht A- Nicht B-Hepatitis ist noch nicht bekannt, beziehungsweise fehlen

---

[1] Herausgegeben vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Bundesgesundheitsamt (Bundesärztekammer, 1979).

bei Publikationen über mit der Hepatitis vom Typ Nicht A- Nicht B assoziierten Antigen-Antikörper-Systemen und ihren Nachweismöglichkeiten sichere Beweise der Spezifität dieser Systeme für die Nicht A- Nicht B- Hepatitis (SHIRACHI et al., 1978; TABOR et al., 1978; VIVITSKI et al., 1979). SHIRACHI et al. berichten von einem Antigen bei 13 Patienten mit Nicht A- Nicht B- Hepatitis. Dieses Antigen wird als "HB_C-Antigen" beschrieben und wurde während der akuten Phase der Erkrankung im Serum aller 13 Patienten gefunden (SHIRACHI et al., 1978). BRADLEY konnte 1979 elektronenmikroskopisch einen Viruspartikel von 25 - 30 nm Durchmesser im Lebergewebe eines akut an Nicht A- Nicht B- Hepatitis erkrankten Schimpansen nachweisen (BRADLEY et al., 1979). Auch das von DEINHARDT bei Tierübertragungsversuchen gefundene, kleine, virusähnliche Agent "GB" gehört morphologisch weder zur Hepatitis A noch B und könnte eventuell eine Form der Nicht A- Nicht B-Hepatitis hervorrufen (DEINHARDT, 1976; ALMEIDA et al., 1976).

Eine Bestätigung dieser Befunde bleibt abzuwarten. Die Diagnose der Nicht A- Nicht B- Hepatitis kann deshalb nur durch Ausschluß der Hepatitis A und B sowie der anderen, bekannten, infektiösen oder toxischen Hepatitiden wahrscheinlich gemacht werden.

I 2.2. Hepatitis A

Der Erreger der Hepatitis A ist das Hepatitis-A-Virus (HAV), ein kubisches, eine einsträngige RNS enthaltendes Enterovirus aus der Gruppe der Picornaviren von 25 - 28 nm Durchmesser, das 1973 von FEINSTONE und Mitarb. immunelektronenoptisch im Stuhl von akut erkrankten Patienten nachgewiesen wurde (FEINSTONE et al., 1973). Im Unterschied zur Mehrzahl der Enteroviren, die keinen definierten Kern besitzen, sondern durch eine einzelne Proteinhülle und einen Ribonuclein-Protein-Core charakterisiert sind, scheint sich nach Befunden von COOK das HAV durch eine klar definierte, kernähnliche Innenstruktur, umgeben von einer doppellagigen Hülle auszuzeichnen (COOK et al., 1976).

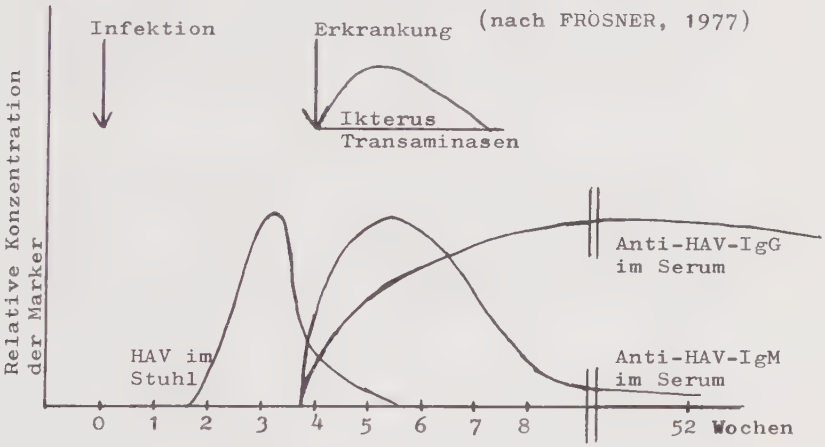
Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 32 Tage (15 - 50 Tage). Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, gewöhnlich durch engen Kontakt von Person zu Person und wird begünstigt durch schlechte hygienische Verhältnisse und das Zusammenleben auf engem Raum (Kinderheime, etc.). In den entwickelten Ländern spielt die Übertragung durch mit Faeces kontaminierten Nahrungsmitteln oder Wasser nur eine geringe Rolle. Der Verzehr von Muscheln aus Gewässern mit hohem Abwassergehalt hat allerdings wiederholt zu Infektionen geführt. Ein großer Teil der HAV-Infektionen verläuft häufig subklinisch und anikterisch. Diese Tatsache ist eine mögliche Quelle der Verbreitung der Hepatitis A in den entwickelten Ländern, ebenso wie Reisende aus Endemiegebieten wie die Mittelmeerländer, Südasien und Afrika.

Hepatitis A wird wegen der sehr kurz ausgeprägten Virämiephase äußerst selten übertragen durch Blut oder Blutprodukte und selten, wenn überhaupt, auf dem parenteralen Weg (SZMUNESS et al., 1977; PAPAEVANGELOU et al., 1978), obwohl dies auf experimentellem Weg bei freiwilligen Versuchspersonen möglich war (ZUCKERMAN, 1979 und 1978).
Die Ausscheidung des HAV mit dem Stuhl erfolgt im wesentlichen 1 - 2 Wochen vor der klinischen Erkrankung und nimmt innerhalb der ersten zwei Erkrankungswochen schnell ab. Übergänge in einen chronischen Verlauf und klinisch gesunde Virusdauerausscheider sind bei der Hepatitis A bisher nicht beobachtet worden.

Der Nachweis des HAV im Stuhl erfolgt immunelektronenmikroskopisch (FEINSTONE et al., 1973) und hat diagnostische Bedeutung zur Früherkennung einer HAV-Infektion bei Kontaktpersonen und bei Umgebungsuntersuchungen. In der Routinediagnose wird die Hepatitis A durch das Auftreten von Antikörpern (Anti-HAV) gegen das HAV bewiesen. Ein negativer Antikörpernachweis nach Auftreten des Ikterus schließt eine Hepatitis-A-Ätiologie der Erkrankung aus. Der Antikörpernachweis im Serum mittels hochempfindlicher Festphasenradioimmuntests hat gegenüber dem Antigennachweis im Stuhl größere diagnostische Bedeutung, da die Hauptmenge des HAV im Stuhl des Patienten 1 - 2 Wochen vor der klinischen Erkrankung - mit einem Maximum in der späten Inkubationszeit - ausgeschieden wird und HAV in der frühen, ikterischen Krankheitsphase nur noch bei 50% aller Fälle, nach der 3. - 4. Erkrankungswoche in keinem Fall mehr nachzuweisen ist.

Beweisend für eine HAV-Infektion ist ein rascher, mindestens 4-facher Titeranstieg der Antikörper der Immunglobulin-G-Klasse (Anti-HAV-IgG) zwischen Beginn der Erkrankung und der vierten Erkrankungswoche. Anti-HAV der Immunglobulin-M-Klasse (Anti-HAV-IgM) wird in der akuten Erkrankungsphase mit hohen Titern, später im Rekonvaleszenten-Serum mit niedrigen Titern nachgewiesen, ist ebenfalls beweisend für eine HAV-Infektion und derzeit die Nachweismethode der Wahl.

Abb. 1: Schema einer typischen Hepatitis-A-Infektion (nach FRÖSNER, 1977)



Beobachtungen lassen vermuten, daß Anti-HAV-IgG in der Regel lebenslang nachweisbar bleibt und Anti-HAV-postive Personen als immun angesehen werden können (FRÖSNER u. HAAS, 1977).

Aus der Häufigkeit von Anti-HAV in verschiedenen Altersgruppen läßt sich schließen, daß in tropischen Ländern und Mittelmeerländern bereits mit Ende des zweiten Lebensjahrzehntes eine fast vollständige Durchseuchung der Bevölkerung erreicht ist, d.h. daß das HAV die häufigste Ursache der Virushepatitis im Kindesalter ist. In Deutschland und auch

in den anderen industrialisierten Ländern mit hohem Hygienestandard zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren eine starke Abnahme der Häufigkeit von HAV-Infektionen. Erst nach dem 30. - 40. Lebensjahr steigt die Durchseuchung der deutschen Bevölkerung stark an, bis zu einer Anti-HAV-Durchseuchung von 92% bei Personen über 50 Jahren (FRÖSNER et al., 1977). Aufgrund der nachlassenden Durchseuchung und damit weniger häufigen Immunität, erkranken in Deutschland zunehmend junge Erwachsene an Hepatitis A nach Urlaubsreisen in südliche Länder mit noch hohem HAV-Infektionsrisiko mit einer jahreszeitlichen Häufung im Spätsommer, Herbst und Winter.

Die Wirksamkeit einer prae- und post-expositionellen Prophylaxe mit Standardimmunglobulin (SIG), das wegen der hohen Anti-HAV-Durchseuchung der Serumspender einem "Hepatitis-A-Hyperimmunglobulin" gleichkommt, gilt als erwiesen (nach von EHRLICH et al., 1980).

I 2.3. Hepatitis B

Die Identität des Dane-Partikels mit dem Erreger der Hepatitis B (HBV) darf heute mit größter Wahrscheinlichkeit als erwiesen gelten (ROBINSON et al., 1974; ALMEIDA et al., 1971).
Im HBsAg-positiven Serum lassen sich elektronenoptisch im Negativ-Kontrastverfahren mehrere Formen von Partikeln unterscheiden:

- Ein meist grob sphärischer Partikel mit etwa 22 nm Durchmesser, der aus Untereinheiten aufgebaut ist.
- Tubuläre Strukturen mit einem Durchmesser von 20 nm und einer Länge von bis zu mehreren hundert nm.
- Weiterhin sphärische, virusähnliche Partikel von etwa 42 nm Durchmesser, die aus einem Innenkörper (Core) von 28 nm Durchmesser mit einer 2 nm starken Schale und einer 7 nm starken, äußeren Hülle (Coat,Surface) bestehen; Die von DANE 1970 entdeckten Dane-Partikel.

Alle drei Formen werden durch Antiseren gegen das Australia Antigen = HBsAg agglutiniert, bzw. bilden gemischte Immunkomplex-Aggregate, sodaß heute als gesichert angesehen werden kann, daß die kleinen, sphärischen Partikel und die tubulären Formen das während der HBV-Infektion im Überschuss produzierte Hüllmaterial des Dane-Partikels, das HBs-Antigen, darstellen (ALMEIDA et al., 1971), während das Dane-Partikel selbst wahrscheinlich das komplette Hepatitis-B-Virus verkörpert (nach ZUCKERMAN, 1979). Aus dem Core des Dane-Partikels läßt sich eine doppelsträngige DNS von 1,6 Mio Molekulargewicht isolieren (ROBINSON et al., 1974). Außerdem läßt

sich eine DNS-Polymerase nachweisen, deren Aktivität auch im Serum von an Hepatitis B erkrankten Patienten als Ausdruck einer akuten Virusvermehrung festzustellen ist (HIRSCHMAN et al., 1971; KAPLAN et al., 1973; GREENMAN and ROBINSON, 1974).

In Leberzellen zweier an einer fulminaten HBV-Infektion verstorbenen Patienten konnte eine weitere Form von Partikeln elektronenoptisch gefunden werden (ALMEIDA et al., 1970). Diese Partikel von 25 - 27 nm Durchmesser mit einer kleinen Enteroviren ähnlichen Morphologie unterscheiden sich immunologisch vom HBsAg und repräsentieren das Core-Antigen des Hepatitis B Virus. Dieses HBcAg ist bei akuten und chronischen HBV-Infektionen im Leberzellkern nachweisbar, erscheint jedoch nicht in freier Form im Serum (BRZOSKO et al., 1973). Zirkulierende Dane-Partikel lassen sich jedoch durch eine Detergentienbehandlung in den äußeren "Coat", das HBs-Antigen, und den inneren "Core", das HBc-Antigen, zerlegen (PURCELL et al., 1974).

Folgende Aufstellung soll eine Übersicht über die mit der Hepatitis B assoziierten Antigen-Antikörper-Systeme geben:

HBV: Hepatitis-B-Virus; Wahrscheinlich identisch mit dem im Serum elektronenoptisch nachweisbaren, 42 nm großen Dane-Partikel. Der Dane-Partikel besteht aus einem Hüllprotein (Coat oder Surface), das mit dem HBsAg identisch ist und einem 27 nm großen Kern (Core), der mit dem HBcAg identisch ist.
Der Core enthält eine doppelsträngige DNS sowie eine DNS-Polymerase.
Eine Übertragung der HBV-Infektion mittels gereinigter Dane-Partikel ist möglich.

HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen (Australia Antigen: Au-Ag; Serumhepatitis-Antigen: SH-Ag; Hepatitis-associated-antigen: HAA).
Antigen auf der Oberfläche der Dane-Partikel und als freie, sphärische, 22 nm messende Partikel, sowie als ungebundene, tubuläre Formen. Das HBsAg ist in seiner freien, ungebundenen Form nicht pathogen, da die Eigenschaften, die für die Infektion verantwortlich sind, offensichtlich auf anderen Bruchstücken des Hepatitis-B-Virus sitzen. Es führt lediglich zur körpereigenen Produktion von immunisierenden Surface-Antikörpern (nach ZUCKERMAN, 1979). Diese Umstände, erstmals erkannt aus ersten, erfolgreichen Versuchen einer aktiven Impfung gegen Hepatitis B mit einem bekannten, infektiösen, menschlichen Serum (MS-2 Serum), das, 1 : 10 verdünnt und für eine Minute erhitzt auf 98°C, nicht mehr infektiös war (KRUGMAN et al., 1970, 1971 und 1973), sowie die Versuche, aus den Seren gesunder HBsAg-Carrier gereinigte, nucleinsäurefreie, ungebundene 22 nm messende Partikel des HBsAg zu gewinnen (MAUPAS et al., 1976 u. 1978; PURCELL and GERIN, 1975 u. 1978; HILLEMAN et al., 1978), führten letzlich zur Entwicklung der momentan in Deutschland vor der Zulassung stehenden, neuen, aktiven Impfstoffe gegen die Hepatitis B.

Immunologisch lassen sich beim HBsAg mehrere erregerspezifische Determinanten (Subtypen) unterscheiden: Neben der allen HBV gemeinsamen Komponente a existieren mindestens 2 Gruppen von sich gegenseitig ausschließenden Subdeterminanten:
1) d oder y und 2) w_1, w_2, w_3, oder r.
Beispiel einer Antigen-Formel: HBsAg/adr.
Die Existenz weiterer Subdeterminanten zeichnet sich ab (LE BOUVIER and WILLIAMS, 1975).

Die Bestimmung der Subtypen ist von epidemiologischem Interesse bei der Bestimmung einer von mehreren möglichen Infektionsquellen einer Epidemie. Die verschiedenen Subtypen lassen sich jedoch nicht in Bezug zu verschiedenen klinischen Verlaufsformen oder zur Schwere der Erkrankung bringen, weshalb ihre Bestimmung klinisch nur selten von Bedeutung ist (FRÖSNER und HAAS, 1977). Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb nicht näher auf diese Subtypen eingegangen werden.
Das HBsAg wird während der HBV-Infektion in großen Mengen im Zytoplasma der infizierten Leberzellen gebildet. Es tritt bereits 3 - 4 Wochen vor Beginn der klinischen Erkrankungssymptomatik im Serum auf, erreicht mit Erkrankungsbeginn seinen höchsten Titer und wird im Regelfall innerhalb von 1 - 12 Wochen eliminiert.

Eine Persistenz des HBsAg über den Zeitraum von 12 Wochen nach Erkrankungsbeginn hinaus ist ein Hinweis auf den Übergang in eine chronische Verlaufsform der Hepatitis B.
In etwa 10 % der Fälle und in einem unbekannten Prozentsatz der subklinisch mit Hepatitis-B-Viren infizierten Personen bleibt das HBsAg für Jahre, eventuell sogar lebenslang im Serum nachweisbar.
Ein Prozentsatz von 0,1 - 1,0 der gesunden Bevölkerung in Mitteleuropa sind klinisch gesunde, chronische HBsAg-Träger (FRÖSNER und HAAS, 1977).

Der Nachweis des HBsAg im Serum einer akut an Hepatitis erkrankten Person ist ein spezifischer Indikator für eine HBV-Infektion. Es besteht jedoch die Möglichkeit eines chronischen HBsAg-Trägers, der an einer anderen Form der Hepatitis akut erkrankt ist. In diesen Zweifelsfällen beweist ein Titerabfall oder das völlige Verschwinden des HBsAg in den Wochen nach Erkrankungsbeginn - bzw. die "Serokonversion", d.h. das Auftreten von Anti-HBs ein bis zwei Monate nach Erkrankungsbeginn - die HBV-Ätiologie der Erkrankung.
In den sehr seltenen Fällen, in denen HBsAg bei Erkrankungsbeginn selbst mit hochempfindlichen Methoden nicht nachzuweisen ist (HOOFNAGLE et al., 1975), und in Fällen HBsAg-negativer, chronischer Hepatitiden, ist es ein hoher Anti-HBc-IgM-Titer, der die HBV-Ätiologie beweist (GERBER et al., 1977; BENHAMOU et al., 1976). Umgekehrt kann ein sicherer Ausschluß einer HBV-Infektion nur erfolgen, wenn sowohl der Nachweis des HBsAg als auch des Anti-HBc-IgM negativ sind.

Als Nachweismethode für das HBsAg sollten heute nur noch die hochempfindlichen Radio-, beziehungsweise Enzym-Immunomethoden oder die indirekte Hämagglutination empfohlen werden.

Anti-HBs: Antikörper gegen das Hepatitis-B-Surface-Antigen(=HBsAg), die meist erst Monate, in Einzelfällen jedoch, besonders bei rascher Elimination des HBsAg, schon wenige Wochen nach der akuten Erkrankungsphase im Serum auftreten. 12 Monate nach einer akuten und apparenten Hepatitis B findet man Anti-HBs bei 90% der Patienten. Anti-HBs persistiert über Jahre hinweg und wahrscheinlich lebenslang (PESENDORFER, 1976). Nur in ca. 10% der Fälle bildet sich kein nachweisbares Anti-HBs und in ca. 5% der Fälle ist Anti-HBs nur vorübergehend nachweisbar (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979). Anti-HBs gilt deshalb als bester Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion, bzw. ist die Häufigkeit von Anti-HBs in einer epidemiologisch untersuchten Gruppe ein Maßstab für die Häufigkeit abgelaufener HBV-Infektionen und damit für die Hepatitis-B-Gefährdung dieser Gruppe (FRÖSNER und HAAS, 1977).
Veröffentlichungen jüngeren Datums sprechen für eine höhere Wahrscheinlichkeit der lebenslangen Persistenz des Anti-HBc und geben daher anstelle des Anti-HBs dem Anti-HBc die Stellung des besten Markers für eine abgelaufene HBV-Infektion (FRÖSNER et al., 1978; DEINHARDT, 1980; FRÖSNER et al., 1980). Nach DEINHARDT zeigt die Untersuchung von Seren auf Anti-HBc zwischen 2 - 4% mehr abgelaufene HBV-Infektionen an als die Untersuchung der gleichen Seren auf Anti-HBs. Es finden sich allerdings auch Seren mit einer Persistenz des Anti-HBs und nicht nachzuweisendem Anti-HBc. DEINHARDT empfiehlt deshalb für epidemiologische Untersuchungen eine Testung der Sera auf beide Antikörper (DEINHARDT, 1980).

Träger des Antikörpers gegen das Surface-Antigen können als weitgehend immun gegen eine Reinfektion durch das HBV angesehen werden (DEINHARDT, 1980).

HBcAg: Hepatitis-B-Core-Antigen
Antigen im Kernbestandteil (Core) des Dane--Partikels. Freies HBcAg kann im Serum von an Hepatitis B erkrankten Personen nicht nachgewiesen werden. Wie schon erwähnt, läßt es sich jedoch mittels Detergentienbehandlung aus den Dane-Partikeln im Serum freisetzen; Sein Titer ist dann ein Maßstab für die Zahl der zirkulierenden Dane-Partikel (PURCELL et al., 1973/74). Lediglich im Zellkern infizierter Leberparenchymzellen ist HBcAg als Bestandteil des freien Innenkörpers durch Immunfluoreszenztests und Immunelektronenmikroskopie festzustellen (BRZOSKO et al., 1973; GUDAT u. Mitarb., 1976).
Die erwähnten Methoden zur Darstellung des HBcAg dienen hauptsächlich zur Herstellung von Reagenzien zum Nachweis seines Antikörpers. Die im Serum nachweisbare Aktivität der mit dem HBcAg assoziierten DNS-Polymerase scheint als Marker einer aktiven, akuten oder persistierenden HBV-Infektion aus methodischen Gründen nicht so zuverlässig zu sein wie der Nachweis von HBsAg. Die Bestimmung der DNS-Polymerase im Serum ist ein sehr sensitiver Indikator für die fortdauernde Viren-Replikation und damit für den therapeutischen Effekt während der Therapie einer chronischen Hepatitis B mittels Interferon und anderer Chemotherapeutika (DEINHARDT, 1980).

Anti-HBc: Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen. Anti-HBc der IgM-Klasse tritt in 95% aller Fälle als erster nachweisbarer Antikörper schon in der frühen Phase der akuten Erkrankung mit hohem Titer im Serum auf (HOOFNAGLE et al., 1973). Wie bereits erwähnt, gibt sein Nachweis in den Fällen einer Hepatitis-B-Infektion mit negativem HBsAg-Nachweis bei Erkrankungsbeginn und in Fällen einer HBsAg-negativen, chronischen Hepatitis einen wichtigen, diagnostischen Hinweis auf die Hepatitis-B-Ätiologie der Erkrankung (HOOFNAGLE et al., 1975; GERBER et al., 1977). Nach einer Untersuchung von Müller aus dem Jahr 1978 ist der HBsAg-Nachweis in etwa 3% aller akuten HBV-Infektionen negativ (MÜLLER et al., 1978). Andere Autoren nennen für diese Fälle eine wesentlich höhere Zahl von 10% (zitiert nach BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979).
Die Bestimmung des Anti-HBc füllt weiterhin eine zeitliche, diagnostische Lücke zwischen dem Verschwinden des HBsAg und dem Auftreten des Anti-HBc (FROSNER und HAAS, 1977).
Aus diesen Gründen, - Möglichkeit einer akuten, jedoch HBsAg-negativen Hepatitis B; - Möglichkeit einer chronischen, HBsAg-negativen Hepatitis B, das heißt ein "low level" Carrier nach HOOFNAGLE (HOFFNAGLE et al., 1974 u. 1974); - Möglichkeit des Diagnosezeitpunktes während der frühen, postakuten und HBsAg-freien Phase einer Hepatitis B = diagnostische Lücke; - wird von mehreren Autoren ein Screening der Blutspender sowohl für HBsAg als auch für Anti-HBc vorgeschlagen, in der Hoffnung, die Posttransfusionshepatitis vom Typ B weiter zu senken (HOOFNAGLE et al., 1978a; TEDDER et al., 1980).

Ein hoher Anti-HBc-Titer in Verbindung mit einem hohen HBsAg-Titer spricht für die Aktivität einer chronischen Hepatitis (GERLICH et al., 1977).

Während die IgM-Fraktion des Anti-HBc mit der Ausheilung der akuten Erkrankung im Laufe von Monaten verschwindet, bleibt die ebenfalls mit Beginn der Erkrankung vorhandene IgG-Fraktion des Anti-HBc für Jahre, wahrscheinlich sogar lebenslang nachweisbar (HOOFNAGLE et al., 1974).

Auf die noch nicht vollständig geklärte Bedeutung des Anti-HBc als Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion wurde bereits bei der Beschreibung des Anti-HBs eingegangen. Eine geringe oder sogar fehlende Bildung von Anti-HBc wird von mehreren Autoren erwähnt (GUDAT et al., 1977; DEINHARDT, 1980; FRÖSNER et al., 1978), eine lebenslange Persistenz des Anti-HBc ist bislang noch nicht bewiesen (zitiert nach BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979), sodaß zum jetzigen Wissensstand die Empfehlung DEINHARDTs, bei epidemiologischen Studien die zu untersuchenden Seren auf beide Marker, d.h. sowohl auf Anti-HBs als auch auf Anti-HBc zu testen, wohl die sichersten Ergebnisse liefert (DEINHARDT, 1980). Siehe auch Seite 20!
Dem Anti-HBc wird keine dem Anti-HBs vergleichbare Schutzwirkung gegen eine HBV-Reinfektion zugeschrieben, wenn auch die Funktion des Anti-HBc in Abwesenheit von Anti-HBs nicht ausreichend bekannt ist (BARKER et al., 1978).

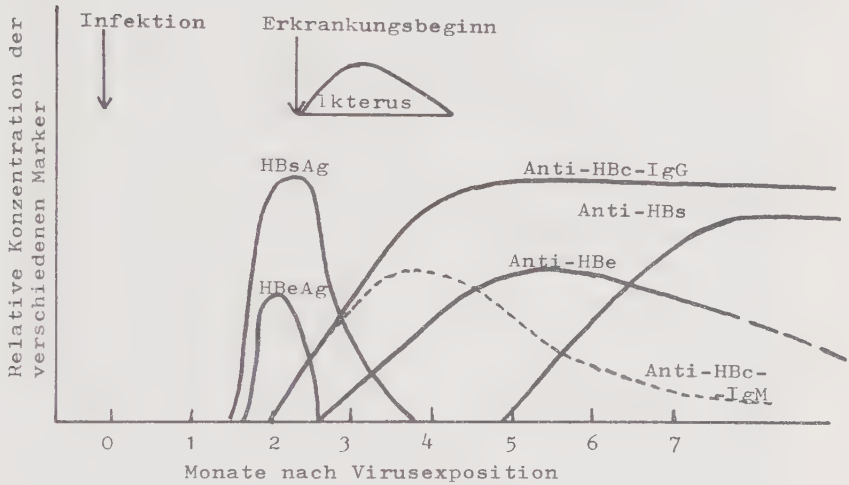
HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen, ein mit dem Dane-Partikel assoziiertes und vom HBsAg und HBcAg verschiedenes Antigen, das nur in HBsAg-positiven Seren in der Frühphase einer Hepatitis B, sowie bei 10-15% der klinisch unauffälligen HBsAg-Träger auftritt. Das von MAGNIUS und ESPMARK 1972 erstmals beschriebene HBeAg (MAGNIUS et al., 1972) ist eng korreliert

mit dem Vorhandensein von zirkulierenden Dane-Partikeln, bzw. mit dem an das Dane-Partikel gebundenen Markern HBsAg, HBcAg und DNS-Polymeraseaktivität (HINDMAN et al., 1976; NORDENFELT et al., 1976) und gilt deshalb als Hinweis auf die Infektiösität eines HBsAg-positiven Serums (ALTER et al., 1976; GRADY, 1976).
Das Verschwinden des HBeAg im Serum innerhalb der ersten 10 Wochen nach Erkrankungsbeginn und das Auftreten seines Antikörpers noch vor der Elimination des HBsAg zeigen gewöhnlich die Ausheilung der akuten Hepatitis B an; eine Persistenz des HBeAg über diesen Zeitraum hinaus zeigt dagegen die mögliche Entwicklung einer chronischen Hepatitis oder eines HBsAg-Carriers an (ALDERSHVILE et al., 1980; DEINHARDT, 1980).

1978 beschrieben FRÖSNER, SUGG et al. sowie MUSHAHWAR et al. einen empfindlichen Festphasen-Radioimmunoassay zum Nachweis von HBeAg und seinem Antikörper, der das Auftreten von HBeAg in nahezu allen Fällen akuter Hepatitis B bewies (FRÖSNER et al., 1978; MUSHAHWAR et al., 1978).

Anti-HBe: Antikörper gegen das HBeAg.
Das frühe Erscheinen des Anti-HBe im Serum mit der gleichzeitigen Elimination des e-Antigens zeigt einen wahrscheinlich unkomplizierten Krankheitsverlauf der HBV-Infektion an und weist auf eine abnehmende Infektiösität hin, während das verzögerte Auftreten später als sechs Wochen nach der Elimination des HBeAg einen verzögerten Heilungsprozess einschließlich der möglichen Entwicklung einer chronischen Hepatitis erwarten läßt (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979).
Über die Persistenz des Anti-HBe lassen sich keine definitiven Aussagen in der Literatur finden.

Abb. 2: HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBc (IgM u. IgG) und Anti-HBe bei einer komplikationslos verlaufenden, akuten Hepatitis B (nach GERETY et al., 1979; modifiziert nach GERLICH et al., 1980).



Die Hepatitis B wurde früher definiert auf der Basis einer Infektion mit einer Inkubationszeit von 40 - 200 Tagen nach der Transfusion von Blut oder Blutprodukten. Heute, nach immer wieder überraschenden und unerwarteten Ergebnissen bei der Aufklärung der Übertragungswege der Hepatitis B, zeigt sich, daß die direkte Inokulation von Blut und Blutprodukten wohl nicht der prinzipielle und ursprüngliche Übertragungsmodus der HBV-Infektion sein kann, noch die weltweit auf eine Zahl von 176 Millionen geschätzten Virus-Carrier erklären kann (nach ZUCKERMAN, 1979); Besonders, da durch den Ausschluß antigen-positiver Personen vom Blutspenden die Häufigkeit der Posttransfusionshepatitiden Typ B gesenkt werden konnte (MAYCOCK, 1972; GOCKE, 1972; KORETZ et al., 1973).

Etwa 90% der Fälle einer HBV-Infektion heilen folgenlos aus, wobei das Verschwinden des HBsAg des HBeAg und des Anti-HBc-IgM als das Ende der Infektiösität anzusehen ist (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979; von EHRLICH et al., 1980).
In bis zu 10% der Fälle kommt es zur Ausbildung einer chronischen, HBsAg-positiven Hepatitis, die als infektiös anzusehen ist, wenn HBsAg-, HBeAg- und Anti-HBc-IgM-Titer hoch sind und Anti-HBe negativ ist (von EHRLICH et al., 1980). Man muß dabei zwischen HBsAg-Trägern mit pathologischer und normaler Leberhistologie unterscheiden:
Kommt es bei einem Infizierten zur Persistenz des Virus ohne erkennbare Erkrankung, so spricht man von einem gesunden, asymptomatischen Virus-Carrier. Klinisch gesunde HBsAg-Carrier werden in der Bundesrepublik mit einer Häufigkeit von 0,1 - 1 % der Bevölkerung und weltweit in Abhängigkeit von der geographischen Lage - speziell in einigen tropischen Gebieten - mit bis zu 15 % der Bevölkerung angegeben (FRÖSNER et al., 1980; VYAS et al., 1978). Möglicherweise stellen diese Personen ein wichtiges Glied in der Infektionskette der Hepatitis B dar.
In Form der chronisch-persistierenden Hepatitis B kommt es zu einem andauernden Zustand der Funktionseinschränkung und Vulnerabilität der Leber; In Form der sogenannten chronisch-aggressiven Hepatitis B besteht ein hohes Risiko der Entstehung einer Leberzirrhose mit starker Funktionseinschränkung und weitreichenden Auswirkungen auf den Gesamtorganismus sowie der Entwicklung eines Leberzell-Carzinomes.

Bis zu 1% der akuten Hepatitiden vom Typ B können eine fulminante Verlaufsform nehmen und enden durch eine akute Leberdystrophie tödlich. In diesen Fällen schwindet das HBsAg im Blut meist unter die Nachweisbarkeitsgrenze von 5 - 10 ng/ml, da es offensichtlich

durch die Leber nicht mehr produziert werden kann (WEWALKA, 1980).

In etwa 10% der klinisch apparenten Fälle ist auch mit empfindlichsten Nachweismethoden kein HBsAg, jedoch hochtitrig Anti-HBc-IgM nachzuweisen (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979).

Nach Angaben mehrerer Autoren sind etwa 60% der Hepatitisfälle vom Typ B, während auf Typ A und die anderen Hepatitisformen jeweils 20% entfallen (HÖPKEN et al., 1978; MÜLLER et al., 1979; THOMSSEN et al., 1978). Beobachtungen jüngeren Datums sprechen jedoch für eine Zunahme der Hepatitiden vom Typ Nicht A- Nicht B (SUGG, 1982; LANGE, 1982).

Neben der parenteralen Übertragung durch Blut bei Transfusionen, durch Verabreichung von gerinnungsaktiven Blutprodukten aus gepooltem Plasma (Faktor VIII, Prothrombinkomplex und Fibrinogen), durch Verletzungen der Haut oder Schleimhaut mit kontaminierten, ärztlichen geräten oder bei Tätowierungen, Akupunktur, rituellen Operationen etc., konnten in den letzten Jahren eine Reihe neuer Infektionswege der Hepatitis B wahrscheinlich gemacht werden. HBsAg, bzw. das HBV wurden in Speichel, Menstrualsekreten, vaginalem Fluor, Samen, Muttermilch, Galle, Stuhl, Schweiß und Tränenflüssigkeit gefunden (nach ZUCKERMAN, 1979). Die Antigenkonzentrationen sind zwar im Vergleich zu denen des Blutes als gering anzusehen, doch ist eine Infektion auf nichtparenteralem Weg bei engem Kontakt mit infektiösen Personen oder kontaminierten Materialien durch unbemerkte, winzige Hautverletzungen, direkte (z.B. akzidentielle Spritzer auf die Konjunktival-Schleimhäute) oder indirekte Übertragung antigenhaltiger Körpersekrete auf die Schleimhäute, speziell beim Sexualkontakt wahrscheinlich. Die Möglichkeit einer

einer HBV-Infektion auf oralem Wege wurde ebenfalls aufgezeigt (KRUGMAN and GILES, 1970).
Die epidemiologische Bedeutung einer passiven, mechanischen Übertragung durch blutsaugende Insekten in den tropischen Ländern wird diskutiert.

Die bislang praktizierte, passive Impfung mit Standardimmunglobulin (SIG)[1] oder besser mit Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin (HBIG)[2] - prae- oder postexpositionell - ist als alleinige Prophylaxemaßnahme nicht länger zu empfehlen, da wie bereits erwähnt aktive Impfstoffe[3] gegen die Hepatitis B nach langer Erprobung jetzt in Deutschland zugelassen werden.
Allerdings wird die Anwendung dieser Impfstoffe in nächster Zukunft wohl auf besonders gefährdete Risikogruppen (Ärzte, Krankenhauspersonal, Dialysepatienten, nahe Kontaktpersonen, etc.) beschränkt bleiben müssen, da der zur Immunisierung führende Bestandteil, gereinigtes HBsAg in der ungebundenen Form und getrennt von eventuell vorhandenen, infektiösen Virusbruchstücken, bislang und wohl auch in nächster Zukunft nur aus menschlichem Serum gesunder HBsAg-Carrier unter großem Aufwand gewonnen werden kann.

---

[1] SIG : Beriglobin^{R}, Kabiglobin^{R}, Cutterglobin^{R}, Hemogamma^{R}, Gammaglobulin Asid^{R}

[2] HBIG: Aunativ^{R}, Hepaglobin^{R}, Gammaprotect-Hepatitis^{R}, Hepatitis-B-Immunglobulin-Behring

[3] Aktive Impfstoffe der Firmen:
Pasteur, Paris
Merck, Sharp & Dohme, USA

I 3. Problemstellung der vorliegenden Arbeit

Aus epidemiologischen Untersuchungen zur Durchseuchung und HBV-Infektionsgefährdung bestimmter Bevölkerungs-, Sozial-, Regional- oder Berufs-Gruppen im Vergleich zur durchschnittlichen Durchseuchung lassen sich Folgerungen auf die Übertragungswege der Hepatitis B ziehen. Als Vergleichsgruppe mit einer "normalen", d.h. durchschnittlichen Häufigkeit von Markern einer abgelaufenen HBV-Infektion wurden dabei meist Blutspender (PETERSON et al., 1973; FRÖSNER et al., 1975; TABOR et al., 1979; HARDT et al., 1979; FRÖSNER u. Mitarb., 1980), durch Zeitungsannoncen aufgerufene Freiwillige (SCHOBER, 1973), aber auch Schwangere (PAPAEVANGELOU et al., 1974) und Nonnen (ADAM et al., 1974) herangezogen.
Blutspender stellen aber wegen des Ausschlusses von Personen mit bekannter, positiver Hepatitisanamnese vom Blutspenden und sicherlich auch hinsichtlich ihres eventuell ausgeprägteren Gesundheitsbewußtseins eine ausgewählte Gruppe dar, deren HBV-Durchseuchung nicht unbedingt der der Bevölkerung, aus der sie sich rekrutieren, entsprechen muß. Der Wert von Blutspenderkollektiven als Vergleichsgruppe ist deshalb in Zweifel zu ziehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine der regionalen Bevölkerung weitesgehend entsprechende "Normgruppe" zu finden und deren Häufigkeit von HBV--Durchseuchungsmarkern mit der von Blutspendergruppen zu vergleichen.

Weiterhin soll auf die in der gegenwärtigen Literatur strittige Frage der Wertigkeit der Marker Anti-HBs und Anti-HBc eingegangen werden.

II Material und Methoden

1. Untersuchte Gruppe

Die Zusammensetzung des zu untersuchenden Personenkollektives sollte durch keinerlei Auswahlkriterien beeinflußt sein und einen repräsentativen Querschnitt der regionalen Bevölkerung darstellen.
Eine Personengruppe, die durch die zufallsbedinngte Selektion eines Unfalls entsteht, schien geeignet, diese Voraussetzung zu erfüllen.

Zwischen Juli und September 1975 wurden deshalb 750 Patienten erfaßt, die sich wegen eines Unfalls erstmals in die Ambulanz der Chirurgischen Poliklinik der Universität Tübingen zur ärztlichen Behandlung begaben. Zur Vermeidung der Verfälschung von Ergebnissen durch mögliche Krankenhaus-Infektionen während einer vorausgehenden, längeren, ambulanten oder stationären Behandlung wurden nur frisch verunfallte Patienten zur Untersuchung herangezogen. Tatsächlich entwickelt ein kleiner Prozentsatz von Patienten (ca. 5%) im Zeitraum von 6 Monaten nach einem Krankenhausaufenthalt eine Hepatitis B, ohne je eine Bluttransfusion erhalten zu haben (M.C.R. Blood Transfusion Research Commitee, 1977; SCHRICKER u. Mitarb., 1976).
Auf einem Fragebogen wurden Alter, Geburtsort, Geschlecht, Familienstand, Beruf, Unfallursache und Art der Verletzung, Allgemein- und Hepatitis-Anamnese sowie eventuelle Auslandsaufenthalte festgehalten. Jedem Patienten wurden 10 ml Blut zur Serumgewinnung abgenommen. Die Seren wurden bei - 20°C tiefgefroren bis zum Untersuchungszeitpunkt gelagert.

1157 Seren von Blutspendern aus dem Tübinger Raum (Gesammelt 1974 in der Abteilung für das Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik Tübingen) standen als typisches "Blutspendervergleichskollektiv" zur Gegenüberstellung zu Verfügung(FRÖSNER et al., 1975). Weiterhin wurden die Unfallpatienten - beschränkt auf bestimmte Teilaspekte, da häufig leider keine oder nur unzureichende soziale Daten von den Blutspendergruppen zur Verfügung standen - mit folgenden Blutspenderkollektiven verglichen:

- 1945 Blutspender des Bayerischen Roten Kreuzes, Regensburg (FRÖSNER et al., 1980)
- 2942 badenwürttembergische Blutspender der Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen (SUGG, mündliche Mitteilung)
- 708 badenwürttembergische Blutspender ebenfalls aus der Tübinger Transfusionszentrale (SUGG, mündliche Mitteilung)
- 2000 englische Blutspender des North London Blood Transfusion Centre, London (TEDDER et. al., 1980).

I 1.2. Hepatitisfragebogen (Unfallpatienten)

Name: Vorname:
Geburtsdatum:
männlich/weiblich verheiratet: ja/nein
Staatsangehörigkeit: Zahl d. Kinder(Geschwister):...
(Bei Ausländern: Geburtsland und wielange in Deutschland)
.....
Wohnort:..... Straße:.....

Art des Unfalls (kurze Beschreibung):
.....
.....

Beruf:.....
Im medizinischen Bereich tätig: ja/nein
(Wenn ja, Art der Tätigkeit:.....)
(Wie lange tätig:.....)

Gelbsucht gehabt	ja/nein	In welchem Jahr...
Gelbsucht bei Familienmitgliedern	ja/nein	In welchem Jahr...
Wer ist erkrankt(Ehepartner, Kinder):.....		
Gelbsucht in der Wohngemeinschaft oder im Bekanntenkreis	ja/nein	In welchem Jahr...
Wer ist erkrankt:.....		
Bluttransfusion erhalten	ja/nein	In welchem Jahr...
		Wieviele....
Krankenhausaufenthalt über 4 Wochen	ja/nein	Warum.....
		Wie lange.....
Auslandsaufenthalt über 1 Jahr	ja/nein	Wo.....
		Wie lange.....

II 2. Methodik

Von den verschiedenen, zum Nachweis des HBsAg/AntiHBs--Systems beschriebenen Methoden wie der Komplementbindungsreaktion, dem Immunodiffusionstest, der bis etwa 1975 am häufigsten verwendeten Überwanderungselektrophorese (ÜE oder engl. IEOP) (PESENDORFER et al., 1970), der indirekten (passiven) Hämagglutination (HA oder engl. RCA) (VYAS and SHULMAN, 1970) und der Radioimmunobestimmung (RIA) (WALSH et al., 1970; COLLER et al., 1971; LANDER et al., 1971), werden heute nur noch die beiden letztgenannten verwendet. Die übrigen Nachweissysteme sind aufgrund wesentlich geringerer Empfindlichkeit nicht in der Lage, relativ niedrige HBsAg-Konzentrationen im Blut nachzuweisen (KISSLING et al., 1972; PETERSON et al., 1973). Passive Hämagglutination und Radioimmunbestimmung sind von einer vergleichbaren Empfindlichkeit (nach ZUCKERMAN, 1979), die um den Faktor 500 - 1000 höher ist als die der Überwanderungselektophorese (FRÖSNER et al., 1975).

Da in der Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Poliklinik ein Gamma-Szintillationszähler zur Verfügung stand, bot sich die Radioimmunbestimmung als Methode der Wahl an.
Die seit 1976 bekannten Enzymimmunoassays (EIA) (WOLTER et al., 1976) zum Nachweis von HBsAg und Anti-HBs, eine umweltfreundliche, da radioisotopenfreie, leicht zu verarbeitende und kostengünstige Alternative zum Radioimmunoassay, standen zum Zeitpunkt der Untersuchung der gesammelten Sera noch nicht zur Verfügung.
Für den Nachweis des Anti-HBc wurde der zur Zeit einzige im Handel erhältliche Radioimmunoassay CORAB™ der Firma Abbott Laboratories, USA, ver-

wendet. Dieser Test ist hauptsächlich empfindlich gegenüber Antikörpern der IgG-Klasse, denn in der Orginalmethode sind die radioaktiv markierten Antikörper des Testsystems der IgG-Klasse angehörig. Eventuell im Probandenserum vorhandene, große und schwerfällige IgM-Moleküle können kaum mit IgG-Molekülen des Testsystems oder des Probandenserums um Bindungsstellen am Core-Antigen der Kugeloberflächen konkurrieren, da IgG-Moleküle kleiner, daher schneller und deswegen mobiler sind als Core-Antikörper der IgM-Klasse (STUTE, 1980).
Sämtliche in den Testsätzen gelieferten Reagenzien aller Tests sollen bei 2 - 8°C gelagert werden und vor Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden.
Beim Umgang mit den zum Teil radioaktiven Stoffen sind die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung zu beachten.

II 2.1. Radioimmunoassay (RIA) zur Bestimmung des HBsAg
(Firma Abbott Laboratories, Chicago, U.S.A.)
AUSRIA II-125

Zum Nachwies des HBsAg verwendet das AUSRIA II-125-System das "sandwich"-Prinzip: Plastikkugeln (Polystyren) sind an ihrer Oberfläche mit tierischem HBs-Antikörper vom Meerschweinchen beschichtet, der bei Inkubation mit dem Probandenserum möglicherweise vorhandenes HBsAg an sich bindet. Wird jetzt dem auf der Kugeloberfläche gebundenem Antikörper-Antigen-Komplex der mit Jod-125 markierte Antikörper (Human) des Testsystems zugesetzt, so bildet sich das sogenannte "sandwich", ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Jod-125-Komplex. Die so auf der Kugeloberfläche gebundene Radioaktivität ist mittels Szintillationszählern meßbar und stellt - in Grenzen - ein ge-

wisses Maß für den Gehalt der Serumprobe an HBsAg dar.

Testdurchführung:

Reagenzien der Firma Abbott:

1) Negative Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, HBsAg und Anti-HBs nicht nachweisbar, Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid)
2) Positive Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, HBsAg nachweisbar, Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid)
3) Antikörper (Human) gegen HBsAg, Jod-125-markiert
   (Konservierungsmittel: 0,1% Natriumazid)
4) Plastikkugeln (Polystyren), beschichtet mit Antikörper (Meerschweinchen) gegen HBsAg

Zur Testdurchführung eignet sich nur rekalzifiziertes Plasma oder - wie hier verwendet - Serum vom zu untersuchenden Probanden.

- Einbringen der antikörperbeschichteten Plastikkugeln aus dem Plastikröhrchen direkt in die Vertiefungen der speziellen Inkubationsplatten durch Fingerdruck.
- Einbringen von 0,2 ml des Probandenserums oder der Kontrollseren in die gekennzeichneten Vertiefungen der Inkubationsplatte mit einer Präzisionspipette (Eppendorf). Für jeden Pipetiervorgang muß zur Vermeidung von Kontamination durch Verschleppung eine neue Pipettenspitze verwendet werden. Die Plastikkugel muß vollständig und luftblasenfrei vom Probandenserum umgeben sein, erreichbar durch leichtes Klopfen ander Inkubationsplatte.
- Verschließen der Inkubationsplatten mit Abdeckfolie und 2 Stunden im 45°C warmen Wasserbad inkubieren.

- Abdeckfolie entfernen, mittels halbautomatischer Absaug-/Spülvorrichtung (Pentawash II) das Serum absaugen und jede Vertiefung mit der darin befindlichen Kugel zweimal mit je 5 ml destilliertem Wasser spülen, um Serumreste zu entfernen.
- Einbringen von 0,2 ml der radioaktiv markierten Antikörperlösung in die Vertiefung der Inkubationsplatte mittels Präzisionspipette. Wieder muß darauf geachtet werden, daß die Kugeln vollständig und luftblasenfrei von der Lösung umgeben werden!
- Verschließen der Inkubationsplatten mit Abdeckfolie und 1 Stunde im 45°C warmen Wasserbad inkubieren.
- Nach beendeter Inkubation, Abdeckfolie entfernen, Antikörperlösung absaugen und jede Vertiefung mit der Kugel in der beschriebenen Weise zweimal spülen.
- Die Polystyrenkugeln werden anschließend in gekennzeichnete Zählröhrchen übergeführt (Berührungsfrei durch Umstülpen der Inkubationsplatte auf einen passend gelieferten Ständer mit Zählröhrchen) und die Jod-125-Aktivität mit einem geeigneten Gamma-Szintillationszähler gemessen. Die Messung sollte innerhalb 12 Stunden nach dem letzten Waschgang erfolgen.

Beurteilung der Testergebnisse:

Zur Beurteilung der gemessenen Impulsraten werden bei jeder Testdurchführung unter den gleichen Bedingungen 7 negative und 3 positive Kontrollproben mitgeführt. Aus den Impulsraten der 7 negativen Kontrollen läßt sich wie nachfolgend beschrieben ein Grenzwert errechnen. Ein Probandenserum, dessen Impulsrate höher ist der Grenzwert wird als HBsAg-positiv angesehen.

Der Grenzwert berechnet sich aus dem Mittelwert der Impulsraten der 7 negativen Kontrollen, multipliziert mit dem Faktor 2,1. Dieser Faktor wird vom Hersteller des Testsystems aus verfahrenstechnischen Gründen vorgeschrieben.

Beispiel:

Leerwert-Impulsrate: 76 Impulse/Minute
= counts per minute = cpm

Neg. Kontrollproben	Impulsrate/min (cpm netto)
1	243
2	199
3	200
4	219
5	233
6	199
7	+ 204
Gesamtimpulse:	1497

Mittelwert d. neg. Kontrolle = 1497 : 7 = 214 cpm netto

Pos. Kontrollproben	Impulsrate/min (cpm netto)
1	3887
2	4670
3	+ 3862
Gesamtimpulse:	12419

Mittelwert d. pos. Kontrolle = 12419 : 3 = 4140 cpm netto

Sollten einzelne Impulsraten der negativen Kontrollen außerhalb des 0,5 - 1,5fachen des errechneten Mittelwertes liegen, so müssen sie verworfen und ein bereinigter Mittelwert erneut berechnet werden. Sollte mehr als ein Wert außerhalb des Streubereiches liegen, so ist die Testdurchführung auf Fehler zu überprüfen.

Beispiel:

214 x 0,5 = 107 214 x 1,5 = 321

Streubereich von 107 bis 321; alle Impulsraten der neg. Kontrollen liegen innerhalb des Streubereiches.

Grenzwert = bereinigter Mittelwert d. Neg. Kontr. x 2,1
= 214 x 2,1 = 449,4 cpm

Serumproben mit reproduzierbaren Impulsraten größer als 449 cpm können in diesem Fall als HBsAg-positiv angesehen werden.

Bei dem vorhandenen Szintillationszähler erfolgte der Abzug der Leerwert-Impulsrate automatisch. Bei Zählgeräten, die über diese Automatik nicht verfügen, muss der Leerwert, will man ihn nicht von jeder gemessenen Impulsrate einzeln abziehen, wie folgt in die Berechnung des Grenzwertes eingehen:

Grenzwert = (ber. Mittelwert - Leerwert)x2,1 + Leerwert
brutto

Beispiel(ber. Mittelwert, brutto = 254):

(254 - 76) x 2,1 + 76 = 449 cpm als Grenzwert, brutto

Zur Kontrolle der Testdurchführung muß der Quotient des Netto-Mittelwertes d. pos. Kontrollen zum Netto--Mittelwert d. neg. Kontrollen gebildet werden. Dieser Quotient sollte größer sein als 5, andernfalls liegen bei der Testdurchführung Fehler vor und der Test sollte wiederholt werden.

Beispiel:

Mittelwert pos. Kontr. 4140 Mittelwert neg. Kontr. 214
(abzüglich Leerwert - 76!) (abzüglich Leerwert - 76!)
(Bei Zählgeräten ohne automatischen Leerwertabzug!)

Quotient: 4140 / 214 = 19,45

In diesem Falle ist die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers bei der Testdurchführung gering und die Testergebnisse können verwendet werden.

Als weitere Qualitätskontrolle der Testdurchführung und der Mittelwerte der negativen und positiven Kontrollen wird in der Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen die Empirische Streuung, bzw. die Schätzgröße der Standartabweichung s der einzelnen Meßwerte der Kontrollen x_i vom Mittelwert der Kontrollen $\bar{x}$ berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}$$

Die Standartabweichung, umgerechnet in Prozent des Mittelwertes ($\% = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$) sollte kleiner sein als 20%.

Beispiel: 7 neg. Kontrollen, $n = 7$

x_{i1} bis x_{i7} siehe vorher; $\bar{x} = 214$

$$\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2 = 1977,5$$

also ist $s = \sqrt{\frac{1}{6} \cdot 1977,5} = \sqrt{329,6} = 18,15$ cpm

und in % des Mittelwertes (214 cpm): $\frac{18,15}{214} \cdot 100 = 8,48\ \%$

Die Standartabweichung liegt also im zulässigen Bereich und die Meßwerte des Tests lassen sich uneingeschränkt verwenden.

Negativ befundene Serumproben bedürfen keiner zusätzlichen Überprüfung. Positiv befundene Serumproben enthalten entweder HBsAg oder eine andere, unspezifisch reagierende Substanz, ebenso wie eine fehlerhafte Arbeitsweise (Kontamination durch Verschleppung oder Spritzer, mangelhafter Waschvorgang) zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann. Die Überprüfung der positiven Befunde sollte deshalb durch eine Wiederholung des Tests erfolgen. Ist das Testergebnis reproduzierbar positiv, muß die Spezifität überprüft werden.

Nachweis der Spezifität positiver Reaktionen:

Falsch-positive Ergebnisse durch Kreuzreaktionen mit Meerschweinchenserum wie sie beim Vorläufer, dem AUSRIA-125-Test, möglich waren (PETERSON et al., 1973; PRINCE et al., 1973), sind bei dem modifizierten AUSRIA II-125- Test durch Verwendung eines Jod-125--markierten Antikörpers menschlicher Herkunft weitgehend ausgeschlossen. Durch unbekannte Serumbestandteile ohne Beziehung zum HBV, aber mit einer dem HBsAg ähnlichen chemischen Struktur ist eine unspezifische Bindung von markiertem Anti-HBs weiterhin denkbar. Ein Spezifitätsnachweis bei reproduzierbar positiven Probandenseren ist deshalb empfehlenswert, speziell bei Impulsraten im Grenzwertbereich und wurde von der WHO 1975 zur Absicherung positiver Ergebnisse vorgeschrieben (WHO, 1975).
Zur Durchführung des Spezifitätsnachweises werden 0,2 ml des HBsAg-positiven Probandenserums mit 0,2 ml Serum inkubiert, das Antikörper (Human) gegen HBsAg enthält, und 0,2 ml des HBsAg-positiven Probandenserums mit 0,2 ml des negativen Kontrollserums des AUSRIA II-125-Testsystems. Danach werden beide Proben wie üblich mit AUSRIA II-125 getestet.

Das Probandenserum gilt als spezifisch positiv, wenn die Impulsrate der mit Antikörper (Human) abgesättigten Serumprobe 50% oder weniger beträgt als die Impulsrate der mit negativem Kontrollserum inkubierten Serumprobe.

II 2.2. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Anti-HBs: AUSAB™
(Firma Abbott Laboratories, Chicago, U.S.A.)

Der AUSAB-Test beruht ebenfalls auf dem bereits geschilderten "sandwich"-Prinzip:
Die Plastikkugeln sind hier mit menschlichem HBsAg beschichtet, das im Probandenserum möglicherweise vorhandenen HBs-Antikörper an die Kugeloberfläche bindet. Bei Inkubation mit der Jod-125-markierten Antigenlösung (Human) des Testsystems, bildet sich ein Antigen--Antikörper-Antigen-Jod-125-Komplex. Auch beim AUSABtest stellt die gemessene Radioaktivität ein semiquantitatives Maß für den Gehalt der Serumprobe an Anti-HBs dar.

Testdurchführung:
Reagenzien der Firma Abbott:

1) Negative Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, HBsAg und Anti-HBs nicht nachweisbar, Kons.mittel: 0,1% Natriumazid)
2) Positive Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, Anti-HBs nachweisbar, Kons.mittel: 0,1% Natriumazid)
3) HBs-Antigen (Human, Subtypen ad und ay), Jod-125--markiert (Kons.mittel: 0,1% Natriumazid)
4) Plastikkugeln (Polystyren), beschichtet mit HBs-Antigen (Human, Subtypen ad und ay)

Zur Testung eignet sich Plasma oder Serum vom Probanden.

Die Testdurchführung erfolgt ähnlich dem AUSRIA II--125-Test und soll hier nur kurz in den wenigen, abweichenden Punkten beschrieben werden:
Nach Einbringen der HBsAg-beschichteten Kugeln und jeweils 0,2 ml des Probandenserums oder der Kontrollen in die Vertiefungen der Platten und Abdecken mit Folie, werden die Platten, auf einer ebenen Fläche stehend, für 18 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
Danach Absaugen des Serums und zweimaliges Spülen der Vertiefungen mit den Kugeln mit je 5 ml destilliertem Wasser. Einbringen von jeweils 0,2 ml der Jod-125-markierten Antigenlösung unter den bekannten Bedingungen (Wechseln der Pipettenspitzen, vollständige und luftblasenfreie Bedeckung der Kugeln mit der Lösung), Abdecken mit Folie und nochmals für 4 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren. Nach Ablauf der Inkubationszeit erfolgt wieder das Absaugen der Antigenlösung und der zweimal zu wiederholende Spül- und Waschvorgang. Die Kugeln werden anschließend in die gekennzeichneten Zählröhrchen übergeführt und die gebundene Radioaktivität gemessen.

Beurteilung der Testergebnisse:

Wieder werden bei jeder Testdurchführung 7 negative und 3 positive Kontrollen mitgeführt. Der Grenzwert errechnet sich in der gleichen Weise wie beim AUSRIA II-125-Test. Der Quotient aus dem Mittelwert der positiven Kontrollen und dem Mittelwert der negativen Kontrollen sollte größer sein als 15, um die Richtigkeit und Fehlerfreiheit der Testdurchführung zu bestätigen. Die Standartabweichung der einzelnen Impulsraten der negativen und positiven Kontrollen sollte wieder kleiner sein als 20 % des errechneten Mittelwertes.

Wie beim AUSRIA II-125-Test bedürfen negativ befundene Serumproben keiner weiteren Kontrolle. Positiv befundene Serumproben sollen auch hier zum Ausschluss falsch-positiver Ergebnisse auf ihre Reproduzierbarkeit und zur Absicherung der Ergebnisse auf ihre Spezifität überprüft werden. Die Spezifitätsprüfung erfolgt durch Absättigung der reproduzierbar positiven Serumprobe mit Serum, das HBsAg (Subtypen ad und ay) enthält, wobei bei der nachfolgenden Testung mit AUSAB die Impulsrate wieder 50 % oder weniger der Impulsrate der mit negativem Kontrollserum inkubierten Serumprobe betragen muss.

Quantitative Beurteilung der Testergebnisse:

Wie bereits erwähnt, gibt die gemessene Impulsrate (cpm) in eingeschränktem Maß Aufschluss über den Gehalt der Serumprobe an Anti-HBs. Die alleinige Angabe der Impulsrate (cpm) einer Serumprobe ist allerdings unzureichend, da die gemessenen Impulsraten trotz der in den Test eingebauten Qualitätskontrollen beeinflußt werden durch die während einer Testdurchführung herrschenden Arbeitsbedingungen (Raumtemperatur, Temperatur der Reagenzien, etc.), durch oft leicht differierende Arbeitsweisen in den verschiedenen Labors oder bei den verschiedenen, den Test durchführenden Personen (Differenzen bei Inkubationszeit und -Temperatur, beim Waschen der Kugeln, bei der Empfindlichkeit des Strahlungsmessgerätes, durch Strahlungsverluste der gebundenen Radioaktivität in der Zeit zwischen Wasch- und Meßvorgang), durch Chargenabhängigkeit des markierten Testserums und durch die Lagerungszeit des radioaktiven Markers.

Eine gewisse Ausschaltung des Einflußes dieser genannten Faktoren und damit eine bessere, quantitative Vergleichsmöglichkeit einzelner, positiver Befunde aus verschiedenen Testdurchführungen ermöglicht die Angabe des sogenannten RIA-Faktors, des Quotienten: Impulsr. Serumprobe (cpm)/Mittelwert neg. Kontrollen (cpm).

Bedingt durch die Berechnung des Grenzwertes aus dem Mittelwert der negativen Kontrollen und dem Faktor 2,1 ist eine Serumprobe mit einem RIA-Faktor größer als 2,1 als positiv anzusehen.
Eine absolute Angabe des Gehaltes an Anti-HBs einer positiven Serumprobe ist nur möglich durch das vergleichende Mitführen geometrischer Verdünnungsreihen von Standardseren (z.B. für Anti-HBs: "1. internationale Referenzpräparation WHO, HBIG") mit definiertem Gehalt an Anti-HBs (hier: 100 IU/ml).
Diese Angabe erfolgt in International Units/ml (IU/ml).
Interessant ist eine weitgehende, zahlenmäßige Übereinstimmung von Gehaltsangaben positiver Serumproben in mIU/ml und mittels RIA-Faktor in einem Bereich bis zu 100 mIU/ml, bzw. RIA-Faktor 100 (TEDDER et al., 1980; SUGG, persönliche Mitteilung).

Der RIA-Faktor erscheint deshalb als Angabe zur Konzentration von Anti-HBs in einer qualitativ positiv befundenen Serumprobe innerhalb gewisser Grenzen als genügend aussagekräftig.

II 2.3. Radioimmunoassay zur Bestimmung des Anti-HBc
CORAB™
(Firma Abbott Laboratories, Chicago, U.S.A.)

Im Gegensatz zu den beiden vorher beschriebenen Festphasenradioimmunoassays handelt es sich beim CORAB-Test um einen kompetetiven Radioimmunoassay, bei dem Anti-HBc des Probandenserums mit einer konstanten Menge von Jod-125-markiertem Anti-HBc (Human) um die Bindungsstellen des Hepatitis-B-Core-Antigens (Human), absorbiert auf der Kugeloberfläche, konkurriert. Der Anteil des gebundenen, Jod-125-markierten Anti-HBc ist somit umgekehrt proportional zur Konzentration von Anti-HBc im Probandenserum, d.h. - mit Einschränkungen - je höher der Gehalt an Anti-HBc im Probandenserum, desto niedriger wird die gemessene Impulsrate ausfallen. Eine im qualitativen Test sich als positiv erweisende Probe kann durch Serienverdünnung mit Serum, das als negativ für Anti-HBc befunden wurde (negatives Kontrollserum), quantitativ untersucht werden.

Testdurchführung:
Reagenzien der Firma Abbott:

1) Negative Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, Anti-HBc und HBsAg nicht nachweisbar, Kons.mittel: 0,1% Natriumazid)
2) Positive Kontrolle
   (Rekalzifiziertes Humanplasma, Anti-HBc und Anti-HBs nachweisbar, HBsAg nicht nachweisbar, Kons.mittel: o,1% Natriumazid)
3) Antikörper (Human) gegen HBcAg, Jod-125-markiert
   (Kons.mittel: o,1% Natriumazid)
4) Plastikkugeln, beschichtet mit HBcAg (Human)

Als Proben sind wieder sowohl Plasma (ohne besondere Vorbereitung) als auch Serum geeignet.

In jede Vertiefung der Inkubationsplatte werden o,1 ml der Jod-125-markierten Antikörperlösung pipettiert. Dazu - nach Kennzeichnung der Vertiefungen - je o,1 ml der Probandenseren oder der Kontrollseren pipettieren (Neue Pipettenspitze bei jedem Pipettiervorgang!), und die Reagenzien durch leichtes Anklopfen an der Inkubationsplatte mischen. Dabei Kreuzkontamination durch Spritzer vermeiden! Zugabe einer antigenbeschichteten Kugel in jede Vertiefung und Abdecken der Platten mit Folie. Die Platten werden nun für 18 bis 22 Std. bei Raumtemperatur inkubiert.
Nach der Inkubation das Serumgemisch absaugen, und die Vertiefungen mit den Kugeln dreimal mit je 5 ml destilliertem Wasser unter Verwendung einer halbautomatischen Wasch-/Spülvorrichtung waschen. Die Kugeln in die gekennzeichneten Zählröhrchen überführen und die gebundene Radioaktivität mit dem Szintillationszähler messen.

Beurteilung der Testergebnisse:
Zur Erstellung eines Grenzwertes werden bei jeder Testdurchführung unter gleichen Bedingungen 5 negative und 5 positive Kontrollen mitgeführt. Das Verhältnis des Mittelwertes der negativen Kontrollen zum Mittelwert der positiven Kontrollen gilt wieder als Maß für die Zuverlässigkeit der Testdurchführung und sollte größer sein als 5.

Der Grenzwert berechnet sich aus den bereinigten Mittelwerten der positiven und negativen Kontrollen nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Mittelw. neg. Kontr. + Mittelw. pos. Kontr.}}{2} = \text{Grenzwert}$$

Nach den Kriterien des CORAB-Tests sind Proben mit Impulsraten über dem Grenzwert negativ; Proben, deren

Impulsraten kleiner sind als der Grenzwert und bei denen dieses Ergebnis reproduzierbar ist, gelten als Anti-HBc-positiv.
Der Titer einer Anti-HBc-positiven Probe kann leicht über eine geometrische Verdünnungsreihe dieser Serum-Probe bestimmt werden. Der Probentiter entspricht dann derjenigen Probenverdünnung aus der Verdünnungsreihe, deren Impulsrate dem Grenzwert am nächsten, jedoch nicht darüber liegt.

Eine weniger aufwendig zu erstellende, in der Aussagekraft aber mit dem RIA-Faktor vergleichbare Konzentrationsangabe von Anti-HBc einer Serumprobe läßt sich innerhalb gewisser Grenzen (50-80% Inhibition) mit der aus der gemessenen Impulsrate und den Mittelwerten der negativen und positiven Kontrollen errechneten, sogenannten Inhibition geben:
Das positive Kontrollserum mit hohem Anti-HBc-Gehalt verdrängt das radioaktiv markierte Anti-HBc vollständig aus seinen Bindungsstellen, inhibiert also zu 100%; das negative Kontrollserum ohne Anti-HBc verdrängt das radioaktiv markierte Anti-HBc nicht aus den Bindungsstellen, inhibiert also zu 0%.
Nach der Formel:

$$\% \text{ Inhibition} = 100 \times \frac{\text{Mittelw. neg. Kontr. - Serumprobe(cpm)}}{\text{Mittelw. neg. Kontr. - Mittelw. pos. Kontr.}}$$

läßt sich eine Anti-HBc-positive Serumprobe quantitativ zwischen den beiden Extremen festlegen. Entsprechend der Berechnung des Grenzwertes aus (Mittelw. neg. Kontr. + Mittelw. pos. Kontr.)/2 sind Serumproben mit einer Inhibition größer als 50 % als Anti-HBc-positiv anzusehen.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Seren auf Anti-HBc wurden freundlicherweise von Dr. Sugg, Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik Tübingen, zur Verfügung gestellt.

III Ergebnisse

1. Zusammensetzung der Gruppe der Unfallpatienten im Vergleich mit der Wohnbevölkerung Tübingens

Die durch die zufallsbedingte Selektion eines Unfalls erstellte Gruppe ist in ihrer Alters- und Sozialstruktur der Wohnbevölkerung Tübingens ähnlich (Siehe Tab. 3).
Der Anteil der Männer liegt jedoch um die Differenz von + 9% höher als der der Frauen. Ebenso ist die Gruppe der Erwerbstätigen, und innerhalb dieser Gruppe die Arbeiter, überrepräsentiert. Beamte und Angestellte, sowie Selbstständige sind in beiden Gruppen mit nur geringfügigen Differenzen gleich verteilt.
Ausländer sind in der Gruppe der Unfallpatienten mit + 3% geringfügig stärker vertreten, erreichen jedoch mit 11% einen Wert, der dem Ausländeranteil von 10% in Gesamt-Baden Württemberg entspricht.

In der Altersverteilung zeigt sich eine Verschiebung von + 13% zugunsten der Altersgruppe der 20 - 39-jährigen, die hauptsächlich durch eine Unterrepräsentation von Patienten mit einem Lebensalter unter 19 Jahren (- 7%) und von über 60 Jahren (- 4%) zustande kommt.

Die detaillierte Altersverteilung der zu untersuchenden Gruppe läßt sich aus der Tabelle 2 entnehmen.

Tab. 2: Detaillierte Altersverteilung der Unfallpatienten

Alter (Jahre)	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-..
Anzahl 750=100%	6 0,8%	118 15,7%	227 30,3%	148 19,7%	91 12,1%	74 9;9%	86 11,5%

Tab. 3: Unfallpatienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen im Vergleich mit der Wohnbevölkerung Tübingens (Volkszählung 1971).

	Wohnbevölkerung Tübingen (1971) 54.892 = 100%	Unfallpatienten Chirurgie 1975 750 = 100%
Männlich	49 %	435 = 58 %
Ausländer	8 %	83 = 11 %
Lebensunterhalt durch:		
Rente, Pension	17 %	24 = 3 %
Angehörige, Eltern	45 %	228 = 30 %
Erwerbstätigkeit	38 %	498 = 66 %
davon:		
Beamte, Angestellte	24 %	200 = 26 %
Arbeiter	13 %	290 = 38 %
Selbstständige	3 %	8 = 1 %
Altersverteilung:		
0 - 19	24 %	124 = 17 %
20 - 39	37 %	375 = 50 %
40 - 59	24 %	165 = 22 %
60 und älter	15 %	86 = 11 %

III 2. Sozioökonomischer Status und Altersstruktur bei Tübinger Unfallpatienten und Blutspendern

Von der zahlenmäßig größten und damit wohl repräsentativsten Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen aus dem Kollektiv der 1157 Tübinger Blutspender standen Daten über eine Aufgliederung der männlichen Blutspender nach beruflichen Gesichtspunkten zur Verfügung. Somit war eine allerdings eingeschränkte Vergleichsmöglichkeit des sozioökonomischen Status der Unfallpatienten mit dem der Blutspender gegeben (Siehe Tab. 4).

Tab. 4: Sozioökonomischer Status bei Tübinger Unfallpatienten und bei 20- bis 29-jährigen Tübinger Blutspendern.

	Unfallpatienten 435 Männer=100%		Blutspender 352 Männer=100%	
Arbeiter u. Handwerker	(220)	51%	31%	(108)
Soldaten	(9)	2%	27%	(95)
Studenten	(41)	9%	31%	(108)
Akademiker, Beamte u. Angestellte	(98)	23%	12%	(41)
Sonstige[1]	(67)	15%	--	--

Die auffällige Überrepräsentation von Soldaten und Studenten (27%, bzw. 31%) bei den Blutspendern erklärt sich durch das gruppenbestimmende Alter von 20 bis 29 Jahren.

[1] Die Berufsgruppierungen ließen sich bei den Unfallpatienten aufgrund der vorhandenen Daten differenzierter aufstellen. Unter dem Begriff "Sonstige" sind hauptsächlich Nichtberufstätige, Schüler und Rentner eingeordnet.

Die soziale Struktur der Blutspender differiert - zumindest in dieser Altersgruppe - stark von der der Unfallpatienten, und ähnelt der sozioökonomischen Struktur der Wohnbevölkerung Tübingens in weit geringerem Maß als die der Gesamtgruppe der Unfallpatienten (Vergleiche Tab. 3, S. 49).

Von den beiden Gruppen der Tübinger und der bayerischen Blutspender standen Daten über die Altersstruktur zur Verfügung. Eine Gegenüberstellung der Tübinger Unfallpatienten und der Tübinger Wohnbevölkerung zeigt zwischen Unfallpatienten und Wohnbevölkerung eine weitgehende Übereinstimmung mit ähnlichen Verteilungsmustern der Altersgruppierung, während zwischen den beiden Blutspendergruppen und der Wohnbevölkerung - ebenso wie auch zwischen den beiden Blutspendergruppen untereinander - wesentlich stärkere Abweichungen auftreten (Siehe Tab. 5).

Tab. 5: Altersstruktur bei Tübinger Unfallpatienten, bei Tübinger und bei bayerischen Blutspendern.

Altersgruppen	bis 19	20-39	40-59	≥ 60
Wohnbevölkerung Tübingen 1971	24%	37%	24%	15%
750 Unfallpatienten	124 16,5%	375 50%	165 22%	86 11,5%
1157 Tübinger Blutspender	20 1,7%	852 73,6%	215 18,5%	70 6,0%
1945 Bayer. Blutspender	362 18,6%	1089 55,9%	258 13,3%	76 3,9%

III 3. Häufigkeit von HBsAg und Anteil der Ausländer

Bei 9 von 750 untersuchten Personen (entspricht 1,2%) konnte mittels AUSRIA II-125-Test HBsAg nachgewiesen werden. Alle HBsAg-positiven Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch gesund, und in allen 9 Seren ließ sich Anti-HBc mit einer hohen, fast vollständigen Inhibition nachweisen.
7 der HBsAg-positiven Seren zeigten neben dem hohen Anti-HBc-Titer auch eine recht hohe HBsAg-Konzentration (RIA-Faktoren von 30 - 70). Von Dr. Frösner, Pettenkofer-Institut München freundlicherweise zur Verfügung gestellte, nachträgliche Untersuchung dieser HBsAg--positiven Sera auf HBeAg zeigten nur in einem dieser sieben Fälle einen positiven Befund. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich daher bei den entsprechenden Probanden um klinisch unauffällige, asymptomatische Virus-Carrier, von denen sechs als wahrscheinlich nicht infektiös für ihre Umwelt zu betrachten sind.
Bei den beiden restlichen Seren ließ sich HBsAg nur mit einem niedrigen RIA-Faktor nachweisen, in einem Fall in Kombination mit Anti-HBs, Anti-HBc und HBeAg, im zweiten Fall nur mit Anti-HBc. In beiden Fällen könnte es sich unter Umständen um eine HBV-Infektion im Anfangsstadium handeln, wobei der erstere Fall eventuell eine Reinfektion darstellt. Unspezifisch positive Reaktionen, die bei positiven Befunden mit niederem Titer in Betracht zu ziehen wären, sind bei den beiden letztgenannten Seren auszuschließen, da beim Screening der Serumproben auf HBsAg nach der vorher beschriebenen Verfahrensweise (siehe II 2.1.) vorgegangen wurde. Lediglich einer der neun Probanden wies eine positive Hepatitisanamnese auf! Bei fünf der neun Probanden mit HBsAg-positivem Befund handelt es

sich um Personen mit einem erhöhtem Hepatitis-Risiko: Zwei gaben längere Auslandsaufenthalte in Endemiegebieten an, drei sind Gastarbeiter aus Mittelmeeranrainerstaaten (Siehe Tab. 6).
Eine statistische Signifikanz der unterschiedlichen Häufigkeiten von HBsAg bei Männern (7) und Frauen (2) ist nicht gegeben (Nach dem Vierfeldertest ist $\chi^2 = 1,46$ und liegt unterhalb der Signifikanz-Schwelle von 3,841 für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit)[1].

Vergleicht man die prozentualen Häufigkeiten von HBsAg-positiven Seren beim Gesamtkollektiv und bei den Untergruppierungen der Ausländer und der Deutschen, so zeigt sich auch hier schon eine Verfälschung durch die Untergruppierung der Ausländer (Siehe Tab. 7).

Dieser Häufigkeitsunterschied zwischen Ausländern und Deutschen ist nicht signifikant ($p = 0,988$)[2].

---

[1] Angewandt wurde der Vierfelder-χ^2-Test. Waren die Voraussetzungen für die Anwendung dieses Tests ($N > 20$ und die Erwartungshäufigkeiten E der vier Felderwerte > 3) nicht gegeben, so wurde der exakte Test von FISHER verwendet (SACHS, 1974).

[2] Exakter Test nach FISHER.

Tab. 6 : Antikörperverteilung und anamnestisch ermittelte HBV-Exposition bei HBsAg-positiven Probanden.

Serum-Nr.	HBsAg	HBeAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Sex.	Hepat.-Anamnese	Hepat.-Risiko
44	50,1	-	-	<100	m	-	5 J. Indochina
94	42,6	+	-	<100	w	-	Griechin
228	26,9	-	-	<100	w	-	Türkin
245	51,3	-	-	<100	m	1960	2 J. Indochina
435	44,8	-	-	<100	m	-	Türke
633	50,1	-	-	<100	m	-	-
643	70,7	-	-	<100	m	-	-
86	3,2	+	3,0	<100	m	-	-
741	2,9	-	-	<100	m	-	-

Konzentrationsangabe für HBsAg und Anti-HBs als RIA-Faktor, für Anti-HBc in %Inhibition

Tab. 7 : Häufigkeit von HBsAg bei Ausländern und Deutschen.

Unfallpat. gesamt	Ausländer	Deutsche Unfallpat.	
750 = 100%	83 = 100%	667 = 100%	Gesamtzahl
9 = 1,20%	3 = 3,61%	6 = 0,89%	HBs-Ag-positive

III 4. Häufigkeit von Anti-HBs und Anteil der Ausländer

Von den verbleibenden 741 HBsAg-freien Seren konnten mittels Radioimmunoassay (AUSAB™) nach zweimaligem Test und Spezifitätsprüfung 102 Seren mit einem RIA-Faktor $< 2,1$ als Anti-HBs-positiv gefunden werden.

Dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 13,76%, die weit höher als erwartet über der Häufigkeit von Anti-HBs bei Blutspendergruppen liegt: 8,7% bei Blutspendern im südwestdeutschen Raum (FRÖSNER et al., 1975), 8,9% bei bayerischen Blutspendern (FRÖSNER et al., 1980), 2,6% bei englischen Blutspendern (TEDDER et al., 1980) und 7,0% bei einer 2942 Personen umfassenden Blutspendergruppe der Blutzentrale Tübingen im Jahre 1977 (SUGG, mündliche Mitteilung).

Deshalb wurde das Gesamtkollektiv überprüft auf Untergruppen mit bekannt hohem Hepatitisrisiko, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnten:

- 101 von 741 Personen gaben eine Tätigkeit im Medizinischen Bereich an; 46 davon übten diese Tätigkeit nicht nur vorübergehend oder aushilfsweise aus, sondern als dauernde Beschäftigung seit mehr als 2 Jahren mit ständigem, unmittelbarem Patientenkontakt. Von den 46 entsprechenden Serumproben konnten 6 als Anti-HBs-positiv gefunden werden. Dies entspricht einer Häufigkeit von 13,04%, die fast identisch ist mit der des Gesamtkollektives von 13,76% (Siehe Tab. 8).
- 80 von 741 Personen (einschließlich der HBsAg-positiven: 83) sind Ausländer. Davon stammen 66 (einschließlich der HBsAg-positiven: 69) aus Mittelmeeranrainerstaaten mit erhöhter Hepatitis-Durchseuchung. Bei dieser Untergruppierung waren

Antikörper gegen das Surface-Antigen besonders häufig nachzuweisen: 27 von 80 HBsAg-negativen Serumproben waren Anti-HBs-positiv, entsprechend einer Häufigkeit von 33,75%, bzw. bei Ausländern nur aus den Mittelmeerländern (26 Anti-HBs-positive von 66) einer Häufigkeit von 39,39%. Diese Häufigkeitszahlen liegen zwischen 260% und 300% höher als die des Gesamtkollektives aller 741 HBsAg-negativen Probanden von 13,76% (Siehe Tab. 8). Betrachtet man dagegen die von Ausländern bereinigte Gruppe von 661 HBsAg-negativen und nur deutschen Unfallpatienten, so zeigt sich mit 75 Anti-HBs-positiven Seren eine Häufigkeit des Markers von 11,34% [1].

Der Trend, der sich schon beim Betrachten der Häufigkeitsverteilung von HBsAg andeutete, zeigt sich hier bei der Verteilung der Surface-Antikörper-Rate auf die einzelnen Untergruppen wesentlich deutlicher: Der Anteil der Ausländer führt zu einer starken Verfälschung der Ergebnisse um 2,4% absolut, entsprechend einer Abweichung von über 21%.
Deshalb soll im folgenden nur noch die Gruppe der 661 deutschen Unfallpatienten untersucht und mit anderen Kollektiven verglichen werden.

---

[1] Dieser Häufigkeitsunterschied (Ausländer und Deutsche Anti-HBs-positiv) ist signifikant.
Angewandt: Vierfeldertest; $\chi^2 = 30{,}17$ und damit oberhalb der Signifikanzschwelle von 6,63 für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Tab. 8: HBsAg und Anti-HBs bei 750 Unfallpatienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

	Gesamtzahl	HBsAg-pos.	HBsAg-neg.	Anti-HBs-pos.
Deutsche	667 (100%)	6 (0,89%)	661 (100%)	75 (11,34%)
Ausländer	83 (100%)	3 (3,61%)	80 (100%)	27 (33,75%)
Mittelmeerländer	69 (100%)	3 (4,34%)	66 (100%)	26 (39,39%)
Italien	14	0	14	6
Jugoslawien	19	0	19	6
Griechenland	8	1	7	4
Türkei	23	2	21	10
Sonstige	5	0	5	0
Mitteleuropa	10	0	10	0
Sonstige	4	0	4	1
Med. Personal	46 (100%)	0	46 (100%)	6 (13,04%)
Gesamtkollektiv	750 (100%)	9 (1,2%)	741 (100%)	102 (13,76%)

III 5. Altersverteilung und geschlechtsspezifische Häufigkeit von Anti-HBs

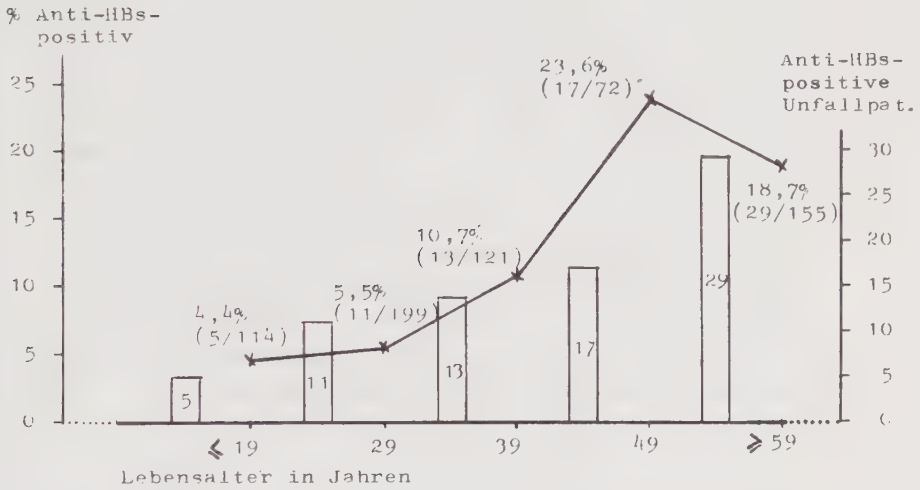
Der Prozentsatz der Antikörperträger zeigt sich auch bei den deutschen Unfallpatienten stark altersabhängig. Er steigt von 4,4% in der Gruppe der unter 20-jährigen in stark zunehmenden Sprüngen bis auf 23,6% in der Gruppe der 40- bis 49-jährigen und fällt bei den über 50-jährigen wieder ab auf 18,7%.

Die Abbildung 3 zeigt graphisch den Verlauf der prozentualen Häufigkeiten des Antikörpers in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie zusätzlich die absoluten Häufigkeiten jeder Altersgruppe.

Das Durchschnittsalter der 661 HBsAg-negativen Unfallpatienten lag bei 35,5 Jahren, das der 75 Antikörperträger bei 45,2 Jahren, was der höchsten prozentualen Häufigkeit des Antikörpers in der Gruppe der 40- bis 49-jährigen entspricht.

Von 661 deutschen Unfallpatienten waren 377 Männer und 284 Frauen, unter der 75 Antikörperträgern waren 38 Männer und 37 Frauen. Das entspricht einer höheren prozentualen Häufigkeit des Anti-HBs bei den Frauen (13%) als bei den Männern (10%), obwohl das Durchschnittsalter der Männer geringfügig höher lag als das der Frauen (Siehe Tab. 9).
Dieser Unterschied der Antikörperraten bei Männern und Frauen ist jedoch statistisch nicht signifikant (χ^2 = 1,4 und damit unterhalb der Signifikanz-Schwelle von 3,841 für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Abb. 3: Prozentuale und absolute Häufigkeiten von Anti-HBs in den verschiedenen Altersgruppen bei 661 deutschen Unfallpatienten.



Tab. 9: Surface-Antikörper bei den beiden Geschlechtern

	Gesamtzahl	Anti-HBs-pos.	Durchschnittsalter der Anti-HBs-pos.
Männer	377	38(10,0%)	46,7 Jahre
Frauen	284	37(13,0%)	43,5 Jahre
Gesamt	661	75(11,3%)	45,2 Jahre

Durchschnittsalter der 661 deutschen Unfallpat.: 35,5 Jahre

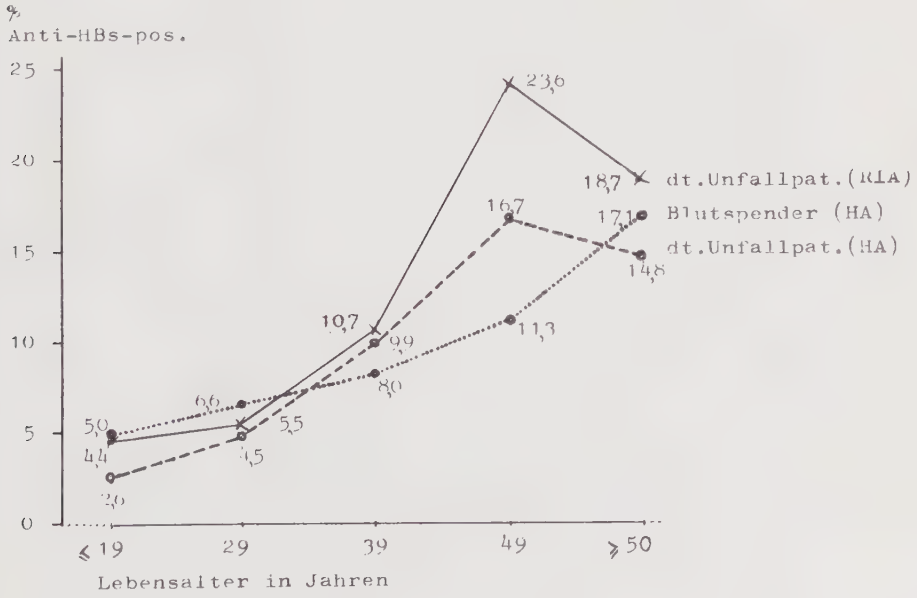
III 6. Häufigkeit von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei deutschen Unfallpatienten und bei Blutspendern

Von der ersten der zum Vergleich mit den Unfallpatienten zur Verfügung stehenden Blutspendergruppen, einem Kollektiv von 1157 Tübinger Wiederspendern aus dem Jahre 1974 (FRÖSNER et al., 1975), standen leider nur mit der Methode der indirekten Hämagglutination nach VYAS u. SHULMAN ermittelte Anti-HBs-Trägerraten zur Verfügung. Trotzdem bot sich diese Blutspendergruppe zum Vergleich an, da sie aus dem etwa gleichen Zeitraum stammte und sich ebenfalls aus dem Stadtgebiet und dem Einzugsbereich Tübingens rekrutierte. Weiterhin differierte das durchschnittliche Lebensalter beider Gruppen nur geringfügig: Unfallpatienten: 35,5 Jahre und Tübinger Blutspender: 37,4 Jahre.

Die zum direkten Vergleich benötigten und mittels indirekter Hämagglutination ermittelten Anti-HBs-Trägerraten der Unfallpatienten wurden freundlicherweise von Dr. Frösner, Pettenkofer Institut, München zur Verfügung gestellt. So wurden mit der indirekten Hämagglutination bei den 661 deutschen Unfallpatienten nur 59 Träger des Surface-Antikörpers gefunden, entsprechend einer prozentualen Häufigkeit von 8,92%, gegenüber 75 Trägern von Anti-HBs, die mit dem Radioimmunoassay gefunden wurden, entsprechend einer Häufigkeit von 11,34%. Eine Signifikanz dieses Unterschiedes liegt nicht vor (χ^2 = 2,12 und niedriger als Signifikanz-Schwelle von 3,841 für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit), jedoch sollte der Radioimmunoassay als die Methode mit der höheren Empfindlichkeit angesehen werden.

Bei der Gruppe der 1157 Tübinger Wiederspender betrug die mit der indirekten Hämagglutination ermittelte Antikörper-Trägerrate 8,73% (101 Anti-HBs-Träger von 1157 Spendern).
Wie aus Abb. 4 ersichtlich, steigen in beiden Gruppen die Anteile der Anti-HBs-Träger mit zunehmendem Alter gleichförmig an, wobei der Anstieg bei den Unfallpatienten etwas steiler erfolgt. Lediglich in der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen besteht zwischen den beiden Kollektiven der Unfallpatienten und der Blutspender eine größere Differenz (dt. Unfallpatienten 16,6% und Blutspender 11,3%), die allerdings statistisch nicht signifikant ist (^{2}= 1,286).

Abb. 4: Häufigkeit von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen von 661 deutschen Unfallpatienten und 1157 Tübinger Blutspendern



Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeiten von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei deutschen Unfallpatienten (RIA und HA) und 1157 Tübinger Blutspendern (HA).

Altersgruppen	≤ 19	20-29	30-39	40-49	≥ 50	Gesamt
661 dt. Unfallpatienten (RIA)						
Anti-HBs-pos.	5(4,4%)	11(5,5%)	13(10,7%)	17(23,6%)	29(18,7%)	75(11,34%)
Anzahl pro Altersgruppe	114	199	121	72	155	661
661 dt. Unfallpatienten (HA)						
Anti-HBs-pos.	3(2,6%)	9(4,5%)	12(9,9%)	12(16,7%)	23(14,8%)	59(8,92%)
Anzahl pro Altersgruppe	114	199	121	72	155	661
1157 Tübinger Blutspender (HA)						
Anti-HBs-pos.	1(5,0%)	36(6,6%)	25(8,0%)	19(11,3%)	20(17,1%)	101(8,73%)
Anzahl pro Altersgruppe	20	541	311	168	117	1157

II 7. Häufigkeit von Anti-HBc bei deutschen Unfallpatienten und solitäre Befunde von Anti-HBs und Anti-HBc

Bei der Untersuchung der 661 deutschen Unfallpatienten mittels CORAB™ auf Core-Antikörper fanden sich 76 Anti-HBc-positive Seren. Das entspricht einer prozentualen Häufigkeit des Core-Antikörpers von 11,49%; fast identisch mit der des Surface-Antikörpers. Ebenso zeigen sich in den einzelnen Altersgruppen bis auf geringfügige Differenzen die gleichen Häufigkeiten von Core- und Surface-Antikörper (Siehe Tab. 11).

Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeiten von Core- und Surface-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen bei deutschen Unfallpatienten.

	≤ 19	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 60	Gesamt
Anti-HBc-positiv / Gesamtzahl	5/114	10/199	15/121	16/72	11/70	19/85	76/661
% Häufigkeit Anti-HBcore	4,4%	5,0%	12,4%	22,2%	15,7%	22,3%	11,49%
% Häufigkeit Anti-HBsurface	4,4%	5,5%	10,7%	23,6%	17,1%	20,0%	11,34%
Anti-HBs-positiv / Gesamtzahl	5/114	11/199	13/121	17/72	12/70	17/85	75/661

Unter den 75 Anti-HBs-positiven und den 76 Anti-HBc-positiven Seren finden sich jedoch nur 59 Seren, die beide Antikörper gleichzeitig aufweisen (entsprechend 8,92%). 17 Seren weisen nur Anti-HBc auf (entsprechend 2,57%), 16 Seren nur Anti-HBs (entsprechend 2,42%).

Von 17 Seren mit solitärem Core-Antikörper zeigten 15 Seren eine nur geringfügig, aber eindeutig über dem Grenzwert von 50% liegende Inhibition, bzw. einen Titer 1:1 (11Seren) und maximal 1:10 (4Seren).

Von den 16 Seren mit solitärem Surface-Antikörper weisen 14 Seren einen RIA-Faktor in der Größenordnung von 10 auf (Grenzwert = 2,1) (Siehe Tab. 12).

Falsch-positive Ergebnisse sind mit größter Sicherheit auszuschließen, da alle Seren 3, bzw. 2, verschiedene Testdurchführungen durchliefen: 1. Testreihe durch mich selbst einschließlich Wiederholungs- und Spezifikationstests der reproduzierbar positiven Seren (AUSRIA und AUSAB); 2. Testreihe in der Transfusionszentrale, Universität Tübingen durch Dr. Sugg einschließlich Wiederholungstests (AUSRIA, AUSAB,CORAB); 3. Testreihe im Pettenkofer Institut, München durch Dr. Frösner (AUSRIA, AUSAB, CORAB und Hämagglutinationstest: VIRGO REAGENTS).

Die in den drei Testreihen gefundenen Antikörper-Häufigkeiten wiesen Abweichungen bis zu maximal 10% auf (ausgenommen der Hämagglutinationstest mit deutlich größerer Abweichung. Vergleiche S. 60!).
75 Seren (Anti-HBs-positiv), bzw. 76 Seren (Anti-HBc--positiv) allerdings zeigten bei allen Testdurchführenden übereinstimmend eindeutige Impulsraten oberhalb der Grenzwerte. Nur diese Seren wurden deshalb endgültig als HBV-Marker-positiv gewertet.

Tab. 12: Absolute und prozentuale Häufigkeiten von solitär- und binär-positiven, sowie unklassifiziert positiven Antikörperbefunden.

Anti-HBs-pos. gesamt	75	11,34%
davon solitär Anti-HBs-pos.	16	2,42%
Anti-HBc-pos. gesamt	76	11,49%
davon solitär Anti-HBc-pos.	17	2,57%
Anti-HBs- und Anti-HBc-pos.	59	8,92%
Anti-HBs- oder Anti-HBc-pos. einschl. solitärer Befunde	92	13,91% (661 = 100%)

III 8. Häufigkeit von HBV-Markern bei deutschen Unfallpatienten im Vergleich mit weiteren Blutspendergruppen

Neben der bereits verglichenen Gruppe von 1157 Tübinger Blutspendern (FRÖSNER et al., 1975) sollen im folgenden weitere Blutspendergruppen den deutschen Unfallpatienten gegenübergestellt werden:

1. 1945 Seren bayerischer Blutspender (Wiederspender) des bayerischen Roten Kreuzes in Regensburg (FRÖSNER et al., 1980).
2. 2942 Seren badenwürttembergischer Blutspender der Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen (SUGG, mündliche Mitteilung).
3. weitere 708 Seren badenwürttembergischer Blutspender der Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen (SUGG, mündliche Mitteilung).
4. 2000 Seren englischer Blutspender (Erstspender) des NLBTC (North London Blood Transfusion Centre), London (TEDDER et al., 1980).

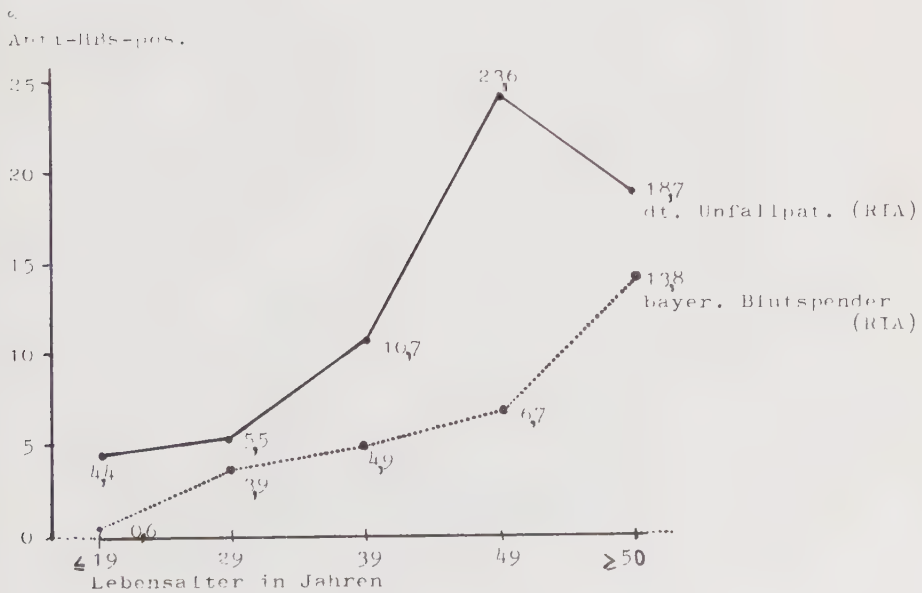
Aus der letztgenannten Gruppe wurden wie aus der Gruppe der deutschen Unfallpatienten 147 Personen, die in einem Land mit hohem Hepatitisrisiko geboren wurden oder längere Zeit lebten (bezeichnet als "high hepatitis risk donors = HR-donors"),ausgelesen. Die Gesamtgruppe wies eine Durchseuchung mit HBV-Markern von 2,6% (52 von 2000 HBsAg-negativen) auf, die bereinigte Gruppe eine Durchseuchung von 2,05% (38 von 1853 HBsAg-negativen).

Die HBV-Markerbefunde wurden bei allen Vergleichs-Blutspendergruppen wie bei den Unfallpatienten mittels Radioimmunoassays (AUSAB für Anti-HBs und CORAB für Anti-HBc) erstellt.

Sowohl die Gruppe der bayerischen Blutspender, als auch die der englischen Blutspender wurde auf Anti-HBe getestet (kompetitiver Radioimmunoassay). Dabei zeigte sich in beiden Gruppen in keinem einzigen Fall ein solitärer Anti-HBe-Befund, sondern Anti-HBe wurde immer nur in Gesellschaft mit dem Surface- oder Core-Antikörper gefunden.

Lediglich für die Gruppe der bayerischen Blutspender lag eine detaillierte Verteilung der Häufigkeit von Anti-HBs auf die einzelnen Altersgruppen vor, die mit der Altersverteilung bei den Unfallpatienten verglichen werden kann (Siehe Abb. 5).

Abb. 5: Häufigkeit von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei 661 deutschen Unfallpatienten und 1945 bayerischen Blutsendern.



Tab. 13: Absolute und relative Häufigkeiten von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei deutschen Unfallpatienten und 1945 bayerischen Blutspendern (RIA).

Altersgruppen	≤ 19	20-29	30-39	40-49	≥ 50	Gesamt
661 dt. Unfallpatienten (RIA)						
Anti-HBs-pos.	5(4,4%)	11(5,5%)	13(10,7%)	17(23,6%)	29(18,7%)	75(11,34%)
Anzahl pro Altersgruppe	114	199	121	72	155	661
1945 bayer. Blutspender (RIA)						
Anti-HBs-pos.	2(0,6%)	24(3,9%)	23(4,9%)	22(6,7%)	23(13,8%)	94(4,8%)
Anzahl pro Altersgruppe	362	623	466	327	167	1945

Die Altersgruppen I beider Gruppen sind allerdings nur eingeschränkt vergleichbar, da bei den Blutspendern nur die Lebensalter 18 - 19 Jahre eingeschlossen sind.
Der Anstieg der ermittelten Anti-HBs-Häufigkeiten erfolgt bei den Blutspendern im Bereich der Altersgruppen II bis IV wesentlich flacher und annähernd linear. Erst in der Altersgruppe V zeigt sich ein stärkerer, nicht linerarer Anstieg bei den Blutspendern, während bei den Unfallpatienten der bereits beschriebene, deutliche Abfall vom Spitzenwert in der vorherigen Altersgruppe zu beobachten ist. Lediglich innerhalb der beiden Altersgruppen IV ist der beobachtete Häufigkeitsunterschied signifikant (Vierfeldertest: $\chi^2 = 19{,}07$ und damit oberhalb der Signifikanzschwelle von 6,63 für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Zu den drei weiteren, zum Vergleich stehenden Blutspendergruppen liegen keine Daten über Altersverteilung und sozioökonomischem Status vor, sodaß in Tabelle 14 lediglich die prozentualen Häufigkeiten solitärer, binärer und komplexer (=unklassifizierter) Antikörper-Befunde verglichen werden können.

Alle Unterschiede der Antikörperhäufigkeiten zwischen den vier Blutspender-Vergleichsgruppen und der Gruppe der Unfallpatienten sind signifikant. Dies gilt für Zeile III (binär Anti-HBs- und Anti-HBc-positive Befunde) als auch für Zeile IV (alle positiven Antikörper-Befunde einschließlich der solitären) der Tabelle 14: $\chi^2_{(1,III)}=20{,}47$; $\chi^2_{(1,IV)}=19{,}66$ /// $\chi^2_{(2,III)}= 27{,}39$; $\chi^2_{(2,IV)}= 58{,}36$ /// $\chi^2_{(3,III)}=17{,}43$; $\chi^2_{(3,IV)}=103{,}05$ /// $\chi^2_{(4,III)}=103{,}86$; $\chi^2_{(4,IV)}=137{,}52$ bei Anwendung des Vierfeldertestes. Alle Werte von χ^2 liegen damit oberhalb der Signifikanz-Schwelle von 6,63 für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Tab. 14: Häufigkeiten von Anti-HBs, Anti-HBc als solitäre, binäre und komplexe (=unklassifizierte) Antikörperbefunde bei deutschen Unfallpatienten und vier verschiedenen Blutspendergruppen.

nur HBsAg negativ	661 dt. Unfallpat. (Tübingen)	1945 bayer. Blutspender (Regensburg)	2942 baden-w. Blutspender (Tübingen)	708 baden-w. Blutspender (Tübingen)	1853 engl. Blutspender (London)
I. Anti-HBs	(75) 11,34%	(94) 4,83%	(158) 5,37%	(55) 7.76%	(30) 1,62%
davon solitär	(16) 2,42%	(12) 0,61%	(41) 1,39%	(31) 4,38%	(13) 0,70%
II. Anti-HBc	(76) 11,49%	(143) 7,35%	(119) 4,04%	(28) 3,95%	(25) 135%
davon solitär	(17) 2,57%	(61) 3,14%	(2) 0,07%	(4) 0,56%	(8) 0,43%
III. Anti-HBs und Anti-HBc gleichz.(binär)	III (59) 8,92%	1 (82) 4,21%	2 (117) 3,98%	3 (24) 3,39%	4 (17) 0,91%
IV. Anti-HBs und Anti-HBc incl. solitär (komplex)	IV (92) 13,91%	1 (155) 7,97%	2 (160) 5,44%	3 (59) 8,33%	4 (38) 2,05%
kein Antikörperbefund	(569)86,09%	(1790)92,03%	(2782)94,56%	(649)91,66%	(1815)97,95%

Signifikanzberechnungen der einzelnen Häufigkeitsunterschiede in Zeile III und Zeile IV siehe Seite 69!

III 9. Beziehung zwischen Hepatitisanamnese und Antikörperhäufigkeit

Unter den 661 deutschen Unfallpatienten wiesen nach eigenen Angaben 82 Patienten (12,29%) eine Hepatitisanamnese auf (HA-Patienten). Die Zeiträume, in denen die Erkrankungen stattfanden, sind aus Tabelle 15 zu entnehmen.
51 der HA-Patienten (62,2%) zeigten keinerlei HBV--Marker im Serum, während bei 31 dieser Patienten (37,8%) ein positiver Antikörperbefund aufgezeigt werden konnte. Unter diesen Befunden sind 2 solitär Anti-HBs-positive Seren, 5 solitär Anti-HBc-positive Seren und 24 Seren, die beide Antikörper gleichzeitig (= binär-positiv) aufweisen. Auffallend ist bei der letztgenannten Gruppe der 24 binär Antikörper-positiven Sera der große Anteil (17 von 24 = 70,8%) von positiven Befunden mit hohen Titern (größer 100) für beide Antikörper (Siehe Tab. 15).

Ein Vergleich der anamnestisch ermittelten Erkrankungszeitpunkte bei Patienten mit hochtitrig, binär--positivem Antikörperbefund und bei solchen mit schwachpositivem, solitärem Antikörperbefund ergibt keine erkennbare Korrelation zwischen Titer und seit der Infektion verstrichenem Zeitraum (Siehe Tab. 15 und Abb. 6).

Mit Blick auf die Häufigkeit subklinisch verlaufender Hepatitis-B-Infektionen zeigen sich von 92 Patienten mit positivem Antikörperbefund und 6 Patienten mit positivem Antigenbefund, also von insgesamt 98 Patienten mit serologisch nachgewiesenem HBV-Marker, nur 31 mit positiver Hepatitisanamnese (31,6%). Die überwiegende Mehrzahl von 67 Patienten (68,4%) gaben

rückblickend keine Erkrankung an Hepatitis an.

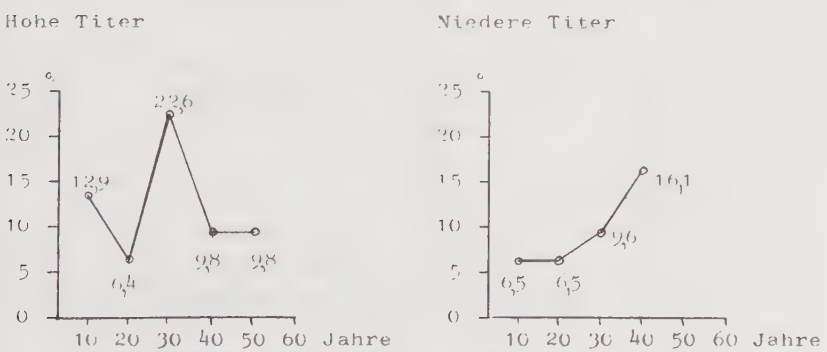
Diese hohe Häufigkeit von serologisch nachgewiesenen HBV-Infektionen ohne Bestätigung durch die Anamnese, im Unterschied zur Häufigkeit anamnestisch bestätigter, serologischer HBV-Markerbefunde, ist statistisch signifikant (Vierfeldertest: $\chi^2 = 39{,}84$ und damit oberhalb der Signifikanzschwelle von 6,63 für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Umgekehrt kann geschlossen werden, daß die HBV-Markerhäufigkeit bei Patienten mit positiver Hepatitisanamnese (31 von 82 = 37,8%) signifikant höher ist als bei Patienten mit negativer Hepatitisanamnese (67 von 585 = 11,4%). Ein großer Teil der HA-Patienten hat also mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich eine Hepatitisinfektion vom Typ B erlitten.

Tab. 15: Erkrankungszeitpunkte anamnestisch ermittelter Hepatitiden und Titer der HBV-Marker bei 31 HA-Patienten mit positivem Antikörperbefund.

	Zeitraum der Erkrankung				
Antikörperbefund	1975-66	1965-56	1955-46	1945-36	vor 1936
s + c hohe Titer (17)	3	2	6	3	3
s + c niedere Titer (7)	1	2	2	2	-
s solitär hohe Titer (0)	-	-	-	-	-
s solitär niedere Titer (2)	-	-	1	1	-
c solitär hohe Titer (2)	1	-	1	-	-
c solitär niedere Titer (3)	1	-	-	2	-
Gesamt hohe Titer (19)	4	2	7	3	3
niedere Titer (12)	2	2	3	5	-

Abb. 6: Häufigkeiten hoch- und niedertitriger Befunde in Abhängigkeit vom seit Erkrankungszeitpunkt verstrichenem Zeitraum.



III 10. Hepatitismorbidität bei deutschen Unfallpatienten in verschiedenen Zeitabschnitten

Mittels der Angaben aus den Fragebögen (Hepatitis-Anamnese, Zeitpunkt der Erkrankung und Lebensalter) läßt sich die Hepatitismorbidität der deutschen Unfallpatienten errechnen. Bei 82 anamnestisch ermittelten Erkrankungen in einem Zeitraum, der den addierten Lebensaltern (23700 Jahre) der 667 deutschen Unfallpatienten entspricht, ergibt sich eine Krankheitshäufigkeit von 0,0035 Erkrankungen pro Person und Jahr (Unter der Annahme, daß 667 Personen, die einem ihrem addierten Lebensalter entsprechenden Zeitraum von 23700 Jahren erleben, einem Kollektiv von 23700 Individuen im Zeitraum von einem Jahr gleichzusetzen sind).
Umgerechnet auf die üblichen Angaben der Morbidität entspricht dies einer Erkrankungshäufigkeit von 3,5 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr, die wesentlich höher liegt als die aus den gemeldeten Erkrankungen für die BRD errechneten Zahlen von 0,36 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr im Durchschnitt der Jahre 1969 bis 1978 (LANGE, 1982).

Ordnet man die 82 anamnestisch erfaßten Hepatitiden nach dem Zeitpunkt der Erkrankung verschiedenen Zeitabschnitten zu, so läßt sich die Entwicklung der Morbidität über diese Zeiträume hinweg verfolgen. Voraussetzung zur Errechnung der Morbidität in den einzelnen Zeitabschnitten ist das Aufsplitten der addierten 23700 Lebensjahre der Gesamtgruppe von 667 Patienten in die während dieser Zeitabschnitte gelebten Expositionsjahre, die nach oben genannter Voraussetzung der Anzahl der exponierten Personen im Zeitabschnitt entsprechen.

Die Art und Weise der tabellarischen Errechnung der Expositionsjahre im Zeitabschnitt ist aus Tabelle 16 zu entnehmen. Als Beispiel soll die Altersgruppe II dienen: 1779 addierte Lebensjahre in der Altersgruppe II (10 - 19 Jahre, 108 Patienten) verteilen sich folgendermaßen auf die Zeitabschnitte I (1975-66) und II (1965-56): Im Zeitabschnitt I (1975-66) hat jede der 108 Personen der Altersgruppe II die volle Länge des Zeitabschnittes, also 10 Jahre erlebt. Folglich hat die gesamte Altersgruppe 10 x 108 = 1080 Expositionsjahre im Zeitabschnitt I gelebt. Auf den Zeitabschnitt II (1965-56) verteilen sich 1779 - 1080 = 699 Expositionsjahre.

Tabelle 17 zeigt die Anzahl der anamnestisch ermittelten Hepatitiden pro Zeitabschnitt und die entsprechende Erkrankungshäufigkeit. Auffallend ist der Gipfel der Morbidität während der Kriegsjahre von 1936 - 1945 und die kontinuierliche Abnahme in den folgenden Jahrzehnten.

Tab. 16: Ermittlung der Expositionsjahre (= Exponierter Personen) im Zeitabschnitt.

Altersgruppe (Zahl d.Pat.) (zus. 667)	Lebensalter addiert (zus.23700)	davon gelebte Lebensjahre im Zeitabschnitt: 1975-66 I	1965-56 II	1955-46 III	1945-36 IV	1935-26 V	1925-16 VI	vorher VII
I:0-9 Jahre (6 Pat.)	46 J.	46						
II:10-19 J. (108 Pat.)	1779 J.[1]	1080[1]	699[1]					
III:20-29 J. (201 Pat.)	4816 J.	2010	2010	796				
IV:30-39 J. (123 Pat.)	4235 J.	1230	1230	1230	545			
V:40-49 J. (75 Pat.)	3374 J.	750	750	750	750	374		
VI:50-59 J. (69 Pat.)	3692 J.	690	690	690	690	690	242	
VII:ab 60 J. (85 Pat.)	5758 J.	850	850	850	850	850	850	658
Expositionsjahre im Zeitabschnitt	23700 J.	6656	6229	4316	2835	1914	1092	658

[1] Rechnungsbeispiel siehe Seite 75.

Tab. 17: Hepatitismorbidität bei 667 deutschen Unfallpatienten in verschiedenen Zeitabschnitten bis 1975.

Jahr der Erkrankungen	Zahl der Erkrankungen	Expositionsjahre = expon. Pers.	Erkrankungen pro 1000 Pers./Jahr
1975-66	12	6656	1,8
1965-56	20	6229	3,2
1955-46	18	4316	4,1
1945-36	23	2845	8,1
1935-26	3	1914	1,7
1925-16	4	1092	3,7
vor 1916	2	658	3,1
Gesamt	82	23700	3,5

IV Diskussion

Anti-HBs, der Antikörper gegen das Surface-Antigen des Hepatitis-B-Virus, ist spätestens ab dem zwölften Monat nach einer klinisch apparenten HBV-Infektion in etwa 90% aller Fälle im Serum des Rekonvaleszenten über Jahre hinweg und wahrscheinlich lebenslang nachzuweisen (PESENDORFER, 1976). Obwohl Anti-HBs in ca. 10% der Fälle nicht oder möglicherweise nur in nicht nachweisbaren Konzentrationen und in ca. 5% der Fälle nur vorübergehend im Serum aufzuzeigen ist (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979), galt es doch bislang bei epidemiologischen Untersuchungen als der beste Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion und lieferte Maßstäbe für die Hepatitis-B-Gefährdung bestimmter Bevölkerungsgruppen (FRÖSNER und HAAS, 1977; FRÖSNER et al., 1975; HARDT et al., 1979; FRÖSNER et al., 1974; PAPAEVANGELOU et al., 1974).
Anti-HBc, dem mit dem Core-Antigen des HBV korrespondierende Antikörper, wurde bis dahin hauptsächlich nur Bedeutung bei der serologischen Diagnose der apparenten Hepatitis-B-Infektion während des Zeitraums des "diagnostischen Fensters" (Zeitraum zwischen dem Verschwinden des HBsAg und dem Auftreten des Anti-HBs) und in den Fällen einer HBsAg-negativen HBV-Infektion beigemessen (FRÖSNER und HAAS, 1977; HOOFNAGLE et al., 1975; GERBER et al., 1977; MÜLLER et al., 1978; BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979).

In den letzten Jahren wird jedoch nach einigen, die Häufigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc vergleichenden Arbeiten (FRÖSNER et al., 1978; FRÖSNER et al., 1980; TABOR et al., 1979; TEDDER et al., 1980) der Core-Antikörper der IgG-Klasse als der bessere der beiden Marker zum Nachweis einer stattgefundenen HBV-Infektion angesehen (BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979; DEINHARDT, 1980).

Bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gruppe der Unfallpatienten traten beide Antikörper mit der nahezu gleichen Häufigkeit auf: Anti-HBs mit 11,34% (75 Seren) und Anti-HBc mit 11,49% (76 Seren), sodaß aus unserer Sicht keinem der beiden Antikörper eine eindeutig bessere Markerfunktion zugesprochen werden kann.

Auffallend ist aber die recht hohe Anzahl der solitär-positiven Befunde von 16 (2,42%) solitär Anti-HBs-positiven und 17 (2,57%) Anti-HBc-positiven Seren. Diese prozentualen Häufigkeiten liegen innerhalb des bei den vier Vergleichs-Blutspendergruppen vorgefundenen Streubereiches von 0,6 bis 4,4% für solitäre Anti-HBs-Befunde, bzw. von 0,07 bis 3,1% für solitäre Anti-HBc-Befunde (Siehe Tab. 14, S.70) und entsprechen den Zahlen anderer Autoren (FRÖSNER et al., 1978; FRÖSNER et al., 1980; DEINHARDT, 1980).

Betrachtet man die Antikörperkonzentration (Titer, bzw. RIA-Faktor oder Inhibition) dieser solitär-positiven Seren, so zeigt sich eine überwiegende Zahl von niedertitrigen Befunden im Bereich der Grenzwerte: 15 (2,26%) Seren (von 17) mit einem Titer zwischen 1:1 und 1:3 (Inhibition knapp über 50%) bei den solitär Anti-HBc-positiven Befunden; 14 (2,11%) Seren (von 16) mit einem Titer zwischen 1:2 und 1:10 (RIA-Faktor zwischen 2,5 und 15,0) bei den solitär Anti-HBs-positiven Befunden[1]. Diese im Vergleich zur gesamten Antikörper-

---

[1] Auffallend ist hier eine fast völlige Übereinstimmung der Zahlen der Titerangaben in mIU/ml mit den Zahlen der RIA-Faktoren im Bereich bis 100, die sich auch bei anderen Autoren zeigt (TEDDER et al., 1980). Dies scheint den Wert des RIA-Faktors als einfach zu berechnende Konzentrationsangabe zu bestätigen.

häufigkeit doch recht hohen Zahlen verbieten eine Erklärung der niedertitrigen, solitär-positiven Antikörperbefunde als falsch-positive Ergebnisse, zumal wie bereits unter III. 7 beschrieben nur solche Befunde als positiv gewertet und in dieser Untersuchung geführt wurden, die in allen drei der unabhängig voneinander durchgeführten Testreihen übereinstimmend als positiv gefunden wurden.

Eine nochmalige Spezifitätsüberprüfung dieser fraglichen Befunde war nicht möglich, da die Serumproben der entsprechenden Probanden während der vorausgegangenen Tests verbraucht worden waren. Ohnehin ist der Wert von Spezifitätsüberprüfungen durch Adsorption des Anti-HBs im Probandenserum mittels Zugabe eines Überschusses von HBsAg (FOLLET et al., 1980) fraglich, da diese Methode im Falle einer erwiesenermaßen unspezifischen Reaktion keine weitere Information über die Identität des das radioaktiv markierte HBsAg bindenden Liganden liefert (TEDDER et al., 1980). Das Vorkommen von Seren mit einer niederen Konzentration von solitärem Anti-HBs oder Anti-HBc könnte durch Kreuzreaktionen von gelegentlich im Serum auftretenden Antikörpern verursacht werden, die eine den HBV-Antikörpern ähnliche chemische Struktur besitzen, aber keine Beziehung zum Hepatitis-B-Virus aufweisen. Weiterhin könnten solche Reaktionen auch durch andere, nicht zur Immunglobulinklasse gehörenden Serumbestandteile zustande kommen. Es ist denkbar, daß gerade bei den RIA-Sandwich-Systemen wie AUSAB andere, im Serum befindliche Bindungsglieder als Immunoglobuline die Anlagerung des radioaktiv markierten HBsAg an das HBsAg der Kugeloberfläche bewirken.

Kompetetive Radioimmunoassays wie das CORAB-System sind wahrscheinlich weniger anfällig für solche unspezifischen Reaktionen durch Nicht-Immunoglobuline. Solitäre, niedertitrige Anti-HBc-Befunde werden wohl lediglich durch träge Kreuzreaktionen von nicht-HBV-korrelierten Immunoglobulinen entstehen und tragen damit eine geringere Wahrscheinlichkeit unspezifischer Reaktionen in sich als solitäre Anti-HBs-Befunde niederer Konzentration (TEDDER et al., 1980).
Generell muß leider festgestellt werden, daß auch die heutigen RIA-Nachweismethoden offensichtlich immer noch zu unempfindlich, zu wenig spezifisch und in ihrer Treffsicherheit zu sehr von den Begleitumständen der Testdurchführung abhängig sind, um mit den gewonnen Ergebnissen ganz sichere epidemiologische Aussagen machen zu können.
Solange jedoch keine Tests zur Überprüfung der Antikörperspezifität mit besserer Aussagekraft über das die unspezifische Reaktion verursachenden Bindegliedes zur Verfügung stehen, erscheint es unrichtig, schwach-positive und solitäre Antikörper-Befunde bei epidemiologischen Untersuchungen nicht zu werten, auch wenn dies nach Ansicht einiger Autoren zu überhöhten Schätzungen der HBV-Exposition innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen führen könnte (TEDDER et al., 1980).

Die naheliegende und von mehreren Autoren diskutierte Erklärung niedertitriger, solitärer Antikörperbefunde durch eine lange zurückliegende HBV-Infektion mit einem entsprechenden, zeitlich bedingten Abfall des Antikörpertiters, bzw. durch HBV-Infektionen im Kindesalter mit der Möglichkeit von niedertitrigen Anti-HBs-Befund und Anti-HBc-Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes (oder

umgekehrt) erscheint unwahrscheinlich. TEDDER fand bei einem Vergleich von schwach-positiven, solitären Anti-HBs-Befunden mit Anti-HBV-negativen Seren keine höhere Rate von unterschwelligen Anti-HBc-Inhibitionen bei den solitär Anti-HBs-positiven Seren, wie es die obige Erklärung erwarten ließe (TEDDER et al., 1980). Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte bei 31 Patienten mit durch positiven HBV-Markerbefund als wahrscheinlich bestätigter Hepatitis-B-Anamnese kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Antikörpertiters und dem seit der Erkrankung verstrichenem Zeitraum gefunden werden (Siehe Tab. 15, S.73). Zwar ist eine ansteigende Häufigkeit von schwach-positiven Antikörperbefunden mit zunehmendem Zeitintervall zu beobachten, die niedrigen Zahlen lassen jedoch keine statistisch gesicherte Aussage zu. Zudem zeigt die Gegenüberstellung der Häufigkeiten eindeutig positiver Antikörperbefunde in Abhängigkeit vom Zeitintervall keineswegs den zu erwartenden Abfall der Kurve mit zunehmendem Zeitintervall (Siehe Abb. 6, S.73).

GUDAT beschreibt nach einer Untersuchung von mit Hepatitis B infizierten und gleichzeitig immunsuppressiv behandelten Patienten eine geringe oder sogar fehlende Bildung von Anti-HBc (GUDAT et al., 1977). Eine eingeschränkte oder nur unvollständige Antikörperbildung tritt möglicherweise auch bei Patienten mit partiellen Immundefekten auf. FRÖSNER et al. beschreiben bei 2 von 16 akut an Hepatitis B erkrankten und während des Krankheitsverlaufes serologisch überwachten Patienten eine stark verzögerte und nur sehr niedertitrige Anti-HBc-Bildung (FRÖSNER et al., 1978). In der Gruppe der 29 Unfallpatienten mit schwach-positiven,

solitären Antikörperbefunden fanden sich 8 mit anamnestischer Angabe eines längeren Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Erkrankungen, bei denen ein therapeutischer Eingriff in das Immunsystem nicht auszuschließen ist.

Als weitere Ursache für eine unvollständige oder nur partielle immunologische Reaktion, die sich bei der serologischen Untersuchung der Unfallpatienten als solitärer, niedertitriger Antikörperbefund niederschlägt, mag auch ein nur flüchtiger Kontakt der Patienten mit infektiösen Personen oder infektiösem Material gelten. Gleiches gilt für Kontakte mit oder die Inkorporation von nicht infektiösen Antigenen und von Antikörpern wie sie bei Bluttransfusionen oder bei der Gabe von Immunoglobulin-Seren möglich sein könnten und von HOOFNAGLE beschrieben wurden: 11 Patienten entwickelten nach Bluttransfusionen einen solitären, niedrigen Anti-HBs-Titer für einen Zeitraum von etwa einem Jahr ohne HBsAg-Bildung. In 9 dieser Fälle waren nachträgliche Untersuchungen der insgesamt 27 übertragenen Blutkonserven möglich, zeigten jedoch keinen positiven Befund von Anti-HBs, Anti-HBc oder HBsAg (HOOFNAGLE et al., 1978). Nach Verabreichung von Anti-HBc in Immunglobulin Serum (HBsAg oder HBsAg/Anti-HBs-Komplex nicht nachweisbar) konnte nach Elimination des passiv übertragenen Core-Antikörpers, eine einer aktiven Immunreaktion vergleichbare, ebenfalls etwa ein Jahr lang bestehende Anti-HBs-Bildung beobachtet werden (HOOFNAGLE et al., 1978). Neuere Untersuchungen zeigten, daß gewöhnliche Immunglobulinpräparationen gelegentlich sehr niedrige und mit RIA nicht nachweisbare Konzentrationen von HBsAg enthalten, die nicht infektiös sind,

aber immunisierend wirken (HOOFNAGLE et al., 1979). Diese Vermutungen werden auch gestützt durch die Ergebnisse von epidemiologischen Studien älteren Datums, bei denen mit den früher verwendeten, unempfindlicheren Testsystemen (Immunodiffusion, Überwanderungselektrophorese und Komplementbindungsreaktion) zwar regelmäßig bei akuten Hepatitiden vom Typ B das HBsAg am Ende der Inkubationszeit und in den ersten Erkrankungswochen nachgewiesen werden konnte (RÖLLINGHOF u. Mitarb., 1972), selten jedoch nach Abklingen der akuten Erkrankung die Bildung von Antikörpern nachzuweisen war (KRUGMAN and GILES, 1970; GREENBERG and GOCKE, 1971; GAVRILA et al., 1972). Anti-HBs konnte nur bei solchen Personen regelmäßig nachgewiesen werden, die viele Bluttransfusionen erhalten hatten und dabei vermutlich mehrfach mit HBsAg immunisiert worden waren (BLUMBERG et al., 1965; GREENBERG and GOCKE, 1971). Erst die wesentlich empfindlicheren Radioimmunoassays und die indirekte Hämagglutination eröffneten die Möglichkeit, die Bildung des Antikörpers während des Infektionsverlaufes regelmäßig zubeobachten. Dies läßt vermuten, daß eine vollständige Immunreaktion,wie sie mit den heutigen, empfindlichen Radioimmunomethoden als hochtitriger Befund mehrerer, gleichzeitig auftretender Antikörper beobachtet wird, nur bei massiver Infektion mit virulentem Antigen stattfindet, während bei flüchtigem Kontakt mit dem Antigen oder mit nicht virulenten Antigenbruchstücken nur eine partielle Immunreaktion, ersichtlich als fraglicher, solitärer Antikörperbefund, erfolgt.
So gaben auch 14 (48%) der 29 Unfallpatienten mit niedertitrigen, solitären Antikörperbefunden eine

Hepatitiserkrankung in der Familie (8) oder Bluttransfusionen bis zu insgesamt maximal 2 Einheiten (6) an.

Obwohl der zum Nachweis des Core-Antikörpers verwendete Festphasenradioimmunoassay (CORAB, Abbott Laboratories, USA) nicht sehr empfindlich gegenüber Antikörpern der IgM-Klasse ist - die jod-125-markierten Antikörper des Testsystemes gehören der IgG-Klasse an und können schneller mit dem Core-Antigen der Kugeloberfläche reagieren als die eventuell bei einem frisch Infizierten vorhandenen, großen IgM-Moleküle (STUTE, 1980) - , ist es doch wahrscheinlich, daß bei einer frischen HBV-Infektion zum Zeitpunkt der diagnostischen Lücke (HBsAg bereits eliminiert, Anti-HBs noch nicht entwickelt) Anti-HBc der IgM-Klasse als erster Antikörper der Immunreaktion (HOOFNAGLE et al., 1973) zu hochtitrigen, solitären Anti-HBc-Befunden führt (HOOFNAGLE et al., 1973; HOOFNAGLE et al., 1975). Denkbar sind in dieser Erkrankungsphase auch niedertitrige, solitäre Anti-HBc-IgM-Befunde, wenn das Serum während eines frühen Zeitpunktes der diagnostischen Lücke mit gerade eben einsetzender Core-Antikörperbildung gewonnen wird (GERETY et al., 1979; GERLICH et al., 1980). FRÖSNER konnte an 16 Patienten mit klinisch apparenter HBV-Infektion vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme an die Antikörperentwicklung und Antigenelimination verfolgen. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme positive HBsAg-Befunde auf, ebenso wie positive Anti-HBc-Befunde. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 2 dieser Core-Antikörper-Befunde niedere Titer (1:6 und 1:100) und 14 hohe Titer. 7 Patienten wiesen einen Titeranstieg über den Beobachtungszeitraum hinweg auf,

ein signifikanter Titerabfall wurde in keinem Fall beobachtet (FRÖSNER et al., 1978). Diese Befunde wurden ebenfalls mittels Festphasen-RIA (CORAB, Abbott Laboratories) festgestellt und unterstützen die oben geäußerte Vermutung.

Befunde mit solitärem Core-Antikörper und in hohen Konzentrationen treten meist in Verbindung mit einem hohen HBsAg-Titer bei chronischen Hepatitiden auf (GERLICH u. Mitarb., 1977; BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979). Hohe Anti-HBc-Titer ohne weitere HBV-Marker als einziger Hinweis auf eine ursprünglich verursachende Hepatitis B wurden aber auch bei HBsAg-negativen, chronischen Hepatitiden gefunden (GERBER u. Mitarb., 1977; BENHAMOU u. Mitarb., 1976; FRÖSNER et al., 1978). HOOFNAGLE berichtet, daß alle chronischen Carrier, unabhängig von der Höhe des HBsAg-Titers, einen hohen Anti-HBc-Titer aufweisen (HOOFNAGLE et al., 1974). Weiterhin berichtet HOOFNAGLE von 4 Fällen, in denen durch Übertragung einer einzigen Blutkonserve, gewonnen von sogenannten "silent" Carriers oder "low level" Carriers mit hochtitrigem Anti-HBc als alleinigem HBV-Marker und offensichtlich unter die Nachweisbarkeitsgrenze der empfindlichsten Tests abgefallenen HBsAg-Konzentrationen (1-3 ngr/ml), HBV-Infektionen übertragen wurden (HOOFNAGLE et al., 1978). Diese "low level" Carrier können, da klinisch unauffällig, ebenfalls als Ursache solitärer Anti-HBc-Befunde bei epidemiologischen Untersuchungen angesehen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Mehrzahl der diskutierten, möglichen Ursachen und Erklärungen solitärer Antikörper-Befunde eine tatsächlich vorausgegangene, frühere HBV-Exposition einschließen und deshalb bei epidemiologischen Untersuchungen vorläufig als positive Ergebnisse gewertet werden sollten. Die Erstellung von HBV-Durchseuchungs-Häufigkeiten bei bestimmten Bevölkerungsgruppen aufgrund von Screening nach nur einem Antikörper erscheint nicht empfehlenswert, da dies nach unseren Zahlen mit Sicherheit zu einer zu niedrigen Einschätzung der HBV-Exposition einer epidemiologischen Gruppe führt (Tab. 14, S.70) (FRÖSNER et al., 1978; DEINHARDT, 1980). Die frühere Ansicht, nach der Anti-HBs der bessere, weil länger persistierende Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion ist, beruht wohl auf den unempfindlicheren Nachweismethoden der Vergangenheit, mit denen Anti-HBs häufiger gefunden werden konnte als Anti-HBc (HANSON, 1976; SZMUNESS et al., 1976), während der Anti-HBc-Titer nach einer typisch verlaufenden HBV-Infektion schnell abzusinken schien. Aufgrund der in der vorliegenden Untersuchung beobachteten relativ hohen Anzahl von solitären Befunden sowohl des Core- als auch des Surface-Antikörpers kann keinem der beiden Antikörper eindeutig eine bessere Marker-Funktion zugesprochen werden. Vielmehr scheint bei epidemiologischen Untersuchungen ein gleichzeitiger Test auf beide Antikörper, wie auch von anderen Autoren empfohlen (DEINHARDT, 1980), zu realistischeren Ergebnissen zu führen.

Die tatsächliche Bedeutung solitärer Antikörperbefunde bedarf noch einer weiteren Abklärung, wozu

der HBeAg- / Anti-HBe-Komplex aufklärend beitragen könnte. Für rein epidemiologische Untersuchungen scheint der Nachweis von Anti-HBe jedoch unwichtig, da bei mehreren, unabhängig voneinander stattgefundenen Untersuchungen Anti-HBe stets nur in Verbindung mit dem Core- oder Surface-Antikörper, in keinem Fall jedoch solitär in Erscheinung trat (TEDDER et al., 1980; FRÖSNER et al., 1980) und auch von anderen Autoren als nur selten solitär auftretender HBV-Marker beschrieben wird (KATCHAKI et al., 1979).

Eine weitere Möglichkeit, die Bedeutung solitärer, schwach-positiver Antikörper-Befunde zu klären und darunter befindliche, möglicherweise unspezifische Befunde aufgrund träger Kreuzreaktionen oder träger Bindungsreaktionen durch Nicht-Immunoglobuline auszuschließen, ist in der Heraufsetzung der Grenzwerte der Radioimmunoassays zu sehen (TEDDER et al., 1980). TEDDER berichtet von einer Studie, bei der eine Aussage über den Wert solitärer Antikörper-Befunde gefunden werden soll, indem das Verteilungsmuster von solitären und mehrfachen Antikörperbefunden bei zwei epidemiologischen Gruppen mit bekannt unterschiedlicher HBV-Exposition verglichen werden soll. Die Gruppe mit bekannt hoher Hepatitis-B-Häufigkeit (Patienten einer Londoner Klinik für Geschlechtskrankheiten), in der echte, spezifisch positive Antikörper-Befunde aufgrund der hohen HBV-Exposition gegenüber möglicherweise unspezifischen Befunden weit in der Überzahl anzunehmen sind, müßte eine typisch spezifische Antikörperantwort auf eine tatsächlich stattgefundene HBV-Infektion anzeigen und ein vergleichbares Verteilungsmuster aufweisen wie die zweite Gruppe mit bekannt niedriger HBV-Häufigkeit (Londoner Blutspender), wenn, wie

vorausgesetzt, unspezifische Antikörper-Befunde auch in der zweiten Gruppe mit niedriger HBV-Exposition selten sind. Tatsächlich findet sich jedoch in der Blutspendergruppe eine vergleichsweise höhere Zahl von solitären und möglicherweise unspezifischen Antikörper-Befunden. Erst eine Erhöhung der Grenzwerte für Anti-HBc-RIA auf 80% Inhibition, bzw. Anti-HBs-RIA auf 5 mIU/ml erbringt das Bild eines in beiden Gruppen ähnlichen Verteilungsmusters von solitären und mehrfachen Antikörper-Befunden, bedingt durch eine auffallende Abnahme der Zahl von solitären Antikörpern in der Blutspendergruppe. Bei der Erhöhung der Grenzwerte fällt die Zahl der solitären Anti-HBs-Befunde wesentlich stärker ab als die Zahl solitärer Anti-HBc-Befunde, was die bereits geäußerte Annahme einer höheren Anfälligkeit der Sandwich-RIAS für unspezifische Reaktionen zu unterstreichen scheint (Siehe S.81). Die Antikörperhäufigkeit insgesamt sinkt in beiden Gruppen dabei nur geringfügig ab: bei Blutspendern von 2,6% auf 1,8%, bei Geschlechtskranken von 33% auf 32% (TEDDER et al., 1980).
Auch die serologische Überwachung der Antikörper-Entwicklung bei Patienten mit anfänglich solitären, fraglichen Antikörper-Befunden über einen längeren Zeitraum hinweg könnte aufzeigen, ob ein einzelner Antikörper in einem HBsAg-freien Serum Anzeichen einer tatsächlich stattgefundenen HBV-Infektion ist.

Die vorausgehende Diskussion hat dazu bewogen, in der vorliegenden Studie sämtliche solitären Antikörper-Befunde mit niedrigen Konzentrationen zu werten und bei den entsprechenden Patienten eine abgelaufene HBV-Infektion anzunehmen. Wie die Tab. 14 S.70 zeigt, ist diese Problematik für die eigentliche

Fragestellung der vorliegenden Untersuchung unbedeutend, da die Antikörperhäufigkeit der deutschen Unfallpatienten sich in jedem Falle - auch wenn nur gesicherte, d.h. nur Anti-HBs- als auch gleichzeitig Anti-HBc-positive Befunde, als tatsächlich stattgefundene HBV-Infektion gewertet werden - signifikant von den Häufigkeiten der verglichenen Blutspendergruppen unterscheidet.

HBsAg wurde bei 9 von 750 Unfallpatienten gefunden, was einer prozentualen Häufigkeit von 1,2% entspricht. Für die Bundesrepublik wird die Häufigkeit von Trägern des HBsAg mit Zahlen zwischen 0,1% und 1,0% angegeben (FRÖSNER u. HAAS, 1977; BUNDESGESUNDHEITSAMT, 1979). Diese Zahlen stammen jedoch häufig aus mit älteren, unempfindlichen Nachweismethoden durchgeführten Untersuchungen von Blut-Wieder-Spendern, aus denen HBsAg-Träger bereits ausgesondert waren (FRÖSNER et al., 1980). Die in der vorliegenden Untersuchung gefundene HBsAg-Häufigkeit, wie auch die Befunde anderer Autoren (20 Antigenträger von 1083 nicht selektionierten, bayerischen Erstspendern, entsprechend 1,8% (FRÖSNER et al., 1980)), sprechen dafür, die HBsAg-Trägerrate der süddeutschen Bevölkerung eher zwischen 1% und 2% anzunehmen. Wie unter III 3. bereits beschrieben, fanden sich unter den Seren der 9 HBsAg-Träger 7 Seren mit einem hohen HBsAg-Titer in Kombination mit hohem Anti-HBc-Titer. Nur in einem dieser 7 Seren ließ sich HBeAg nachweisen. Dies, wie auch ähnliche, von FRÖSNER gefundene Marker-Konstellationen (FRÖSNER et al., 1980), läßt vermuten, daß die Mehrzahl von klinisch unauffälligen HBsAg-Trägern in Deutschland gesund ist und für ihre Umgebung

wahrscheinlich nicht infektiös (ALTER et al., 1976; GRADY, 1976). Bei den beiden Seren mit niedrigen HBsAg-Titern dürfte es sich um subklinisch verlaufende HBV-Infektionen im Anfangsstadium handeln, wobei das Serum Nr. 86 wegen des positiven HBeAg-Befundes eventuell eine HBV-Reinfektion eines anderen Subtypes darstellen könnte. COUROUCE-PAUTY weist eine Hepatitis-B-Doppelinfektion bei mindestens einem Patienten nach, in dessen Serum HBsAg eines bestimmten Subtypes und gleichzeitig Anti-HBs eines anderen Subtypes auftreten COUROUCE-PAUTY et al., 1979).
Eine solche Diagnose des Status einer HBV-Infektion nur aufgrund der HBV-Marker-Konstellation im Serum alleine ohne Bestätigung durch Transaminasenwerte und immunpathologische Leberzellbiopsie ist allerdings nur mit Einschränkung möglich.

Bereits bei der Betrachtung der HBsAg-Trägerrate der Unfallpatienten zeigte sich eine relativ bedeutende Differenz zwischen Deutschen und zum weitaus größten Teil aus Mittelmeeranrainerstaaten (mit hoher Hepatitis-B-Gefährdung) stammenden Ausländern (Siehe Tab. 7, S.54). Diese Differenz bestätigte sich ebenfalls bei der Anti-HBs-Durchseuchung der Unfallpatienten und führte zu wohl überhöhten und durch den hohen Ausländeranteil verfälschten Antikörperfrequenzen, die weit höher als erwartet über den entsprechenden Zahlen von Blutspendergruppen liegen (Siehe Tab. 8, S.57). Nach Überprüfung der Gruppe von 46 im medizinischen Bereich beschäftigten Personen (ohne Ausländer und ohne Küchen- oder Hilfspersonal), deren erhöhtes Hepatitisrisiko bekannt ist (FRÖSNER et al., 1974; HARDT, 1979), und bei denen in dieser Studie

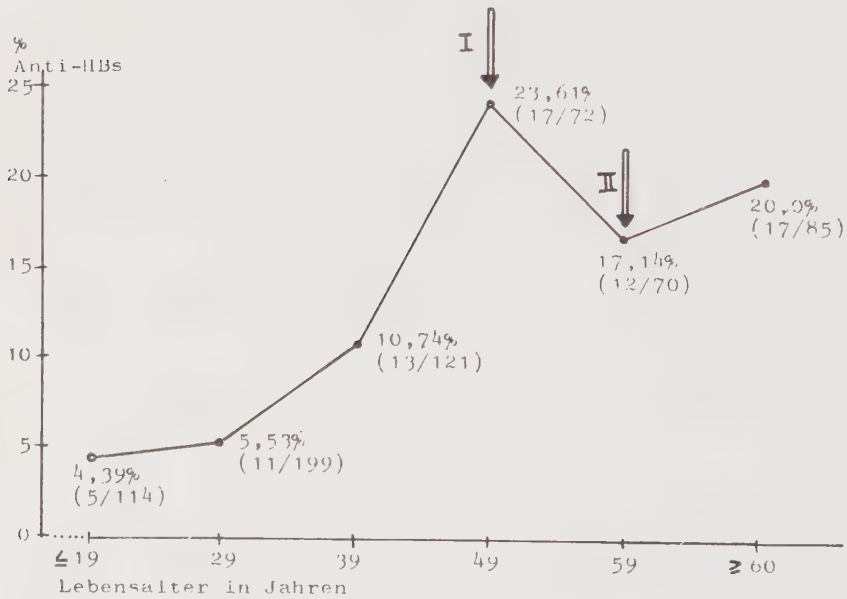
erstaunlicherweise zunächst eine der Gesamtgruppe vergleichbare Antikörperhäufigkeit gefunden wurde (Siehe Tab. 8. S.57), schien es uns empfehlenswert, die Gruppe der 80 HBsAg-negativen Ausländer mit einer Antikörperhäufigkeit von 33,75% nicht zu werten und im folgenden nur noch die deutschen Unfallpatienten zu untersuchen und mit anderen Gruppen zu vergleichen. Die Problematik erhöhter Durchseuchungsraten durch unkontrollierte Anteile von Probanden mit erhöhtem Hepatitisrisiko - speziell durch unbekannte Ausländeranteile - wird auch von anderen Autoren beschrieben. LANGE führt die erhöhte Hepatitismorbidität in Berlin-West (im Jahre 1978: 77,7 Erkrankungen pro 100 000 Ew.; BRD: 34,8 Erkrankungen pro 100 000 Ew.) auf die dortigen hohen Ausländerzahlen zurück (LANGE, 1982). TEDDER findet in einer Studie für die Vergleichsgruppe von 2000 Blutspendern ebenfalls eine, die Antikörperfrequenz der gesamten Gruppe (1,6%) um das Mehrfache übersteigende Antikörperrate (9,5%) bei sogenannten HR-Patienten ("hepatitis-risk patients", so klassifiziert, wenn sie in einem Land mit hohem Hepatitisrisiko geboren wurden oder längere Zeit lebten) und schließt diese HR-Gruppe aus der Gesamtwertung aus (TEDDER et al., 1980). In der so bereinigten Vergleichspopulation ist wie in den nordeuropäischen Ländern ebenfalls (nach ZUCKERMAN, 1979) die Wahrscheinlichkeit einer HBV-Infektion während der Kindheit gering.
Bei nur deutschen Unfallpatienten sank die Anti-HBs-Rate von 13,76% in der nicht bereinigten Gruppe auf 11,34% (Siehe Tab. 8. S.57). Verglichen mit diesem bereinigten Wert, zeigt auch die Gruppe der im medizinischen Bereich tätigen Personen die erwartet

höhere Häufigkeit von Anti-HBs (13,04%).

Wie aus Abbildung 3, S.59, ersichtlich, steigt die Anti-HBs-Rate bei deutschen Unfallpatienten in Abhängigkeit vom Lebensalter stark an und fällt nach einem Höhepunkt in der Gruppe der 4o- bis 49-jährigen (23,6%) wieder ab. Anti-HBc als Durchseuchungsmarker ergibt einen nahezu identischen Kurvenverlauf (Tab. 11. S.63). Diese Beobachtung bei den deutschen Unfallpatienten deckt sich mit den heute geltenden Vorstellungen von der Altersabhängigkeit der Antikörper-Trägerrate in nordeuropäischen Industriestaaten, wonach Antikörper bei Kindern selten, mit zunehmendem Erwachsenenalter dagegen häufiger gefunden werden, während bei höheren Lebensaltern wieder eine Tendenz zu abnehmenden Häufigkeiten auftritt (nach ZUCKERMAN, 1979). Nicht bei allen Populationen im nordeuropäischen Raum wird diese bei höheren Lebensaltern absinkende Antikörper-Häufigkeit immer beobachtet (FRÖSNER et al., 1975 und FRÖSNER et al., 1980: süddeutsche Blutspendergruppen ohne Häufigkeitsabsenkung bei hohen Lebensaltern; dagegen: HARDT et al., 1979: dänische Blutspender mit sinkender Antikörper-Häufigkeit bei hohen Lebensaltern). Da HBV-Surface- und -Core-Antikörper lange im Serum nachzuweisen sind, und ihre Häufigkeit als kumulativer Index durchgemachte HBV-Infektionen gelten kann, müßte theoretisch auch ein linearer, wenn nicht sogar exponentieller Kurvenanstieg mit zunehmenden Alter, ohne Kurvenabfall bei höheren Lebensaltern zu erwarten sein. Teilt man bei den deutschen Unfallpatienten die Altersgruppe der über 50-jährigen auf in die Gruppen der 50- bis 59-jährigen und die über 60-jährigen, so zeigt der Kurvenverlauf der Antikörper-Häufigkeit tatsächlich einen exponentiellen Kurvenverlauf

und nach dem Absinken bei den 50- bis 59-jährigen einen erneuten Anstieg bei Lebensaltern über 60 Jahre (Siehe Abbildung 7 und vergleiche Abbildung 3, S.59 und Abbildung 4, S.61).

Abb. 7: Häufigkeit von Anti-HBs in Abhängigkeit vom Lebensalter bei weiter aufgesplitteten Altersgruppen.



Auffallend im Kurvenverlauf imponieren die beiden markierten Steigungsänderungen I und II. Bringt man die der Steigungsänderung II entsprechenden Lebensalter in Abzug vom Untersuchungsdatum (1975), so stößt man auf den Zeitraum 1916-25 (1975- (50-59)). Die

Generation der zum Zeitpunkt der Serumgewinnung (1975) 5o- bis 59-jährigen stammt aus diesem Zeitraum (1916-1925) und erlebte den Zweiten Weltkrieg in einem Lebensalter zwischen 20 und 30 Jahren. Es läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß bei dieser Altersgruppe, die die im Krieg aktive und damit von den Kriegsauswirkungen wohl am stärksten betroffene Generation war, infolge unzureichender Hygiene und deshalb hochvirulenten Infektionen, infolge mangelnder medizinischer Versorgung und infolge schlechter Ernährung und damit geschwächter körpereigener Abwehrkraft, die Letalität von HBV-Infektionen wesentlich höher lag als zu Friedenszeiten. Diese erhöhte Letalität, durch die die Zahl von ehemals HBV-infizierten und gleichzeitig heute zum Untersuchungszeitpunkt als Antikörperträger erfaßbaren Personen wahrscheinlich stark dezimiert wurde, mag den nach theoretischen Überlegungen unerwarteten Kurvenverlauf im Bereich von 50 bis 60 Lebensjahren erklären. Das Wiederansteigen der Antikörper-Häufigkeit in der Altersgruppe der über 60-jährigen - während des Zweiten Weltkrieges 30 Jahre und älter, damit den Kriegseinflüssen weniger ausgesetzt und aufgrund höheren Lebensalters eventuell schon immun gegen HBV - bestätigt diese Überlegung.
Treffen die obigen Annahmen zu, so gibt die zufallsselektionierte Gruppe der Unfallpatienten, mit der sich einschneidende geschichtliche Ereignisse widerspiegeln lassen, ein wesentlich realistischeres und repräsentativeres Bild der Gesamtbevölkerung mit ihrer "normalen" Antikörperhäufigkeit wieder, als das Blutspendergruppen mit

häufig linear ansteigender Altersabhängigkeit der Antikörperrate vermögen.

Weibliche deutsche Unfallpatienten wiesen mit 13,0% (37 von insgesamt 284) eine höhere Anti-HBs-Häufigkeit auf als die männlichen Mitglieder dieser Population mit 10,0% (38 von 377), obwohl das Durchschnittsalter der Männer geringfügig höher lag als das der Frauen (Siehe Tab. 9 , S.59). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. FRÖSNER findet in einer epidemiologischen Gruppe von 1157 Tübinger Wieder-Spendern ebenfalls eine nicht signifikant höhere Anti-HBs-Rate bei Frauen mit 10,6% als bei Männern mit 8,0% und erklärt dies mit einem höheren Anteil der Frauen unter der Teilgruppe der im Gesundheitswesen tätigen Blutspender (51 von insgesamt 311 Frauen und nur 19 von insgesamt 846 Männern) (FRÖSNER et al., 1975). Auch bei den Unfallpatienten stellen die Frauen die Überzahl der im medizinischen Bereich tätigen Personen (31 von insgesamt 46) und sämtliche 6 Anti-HBs-Träger dieser Untergruppe sind Frauen. Eine an der Chirurgischen Klinik Tübingen durchgeführte Doktorarbeit zur Anti-HBs-Durchseuchung des Klinikpersonals zeigt einen wesentlich höheren Anteil von Frauen unter dem Klinikpersonal (305 von insgesamt 436) und eine signifikant höhere Antikörperrate der Frauen (17,7% gegenüber 12,2% bei den Männern) auf (BAUER, 1977). Bei den Unfallpatienten zeigt sich eine Annäherung der unterschiedlichen Antikörper-Häufigkeiten von Frauen und Männern, wenn die Teilgruppe des medizinischen Personals nicht gewertet wird: Statt 13,0% (37 von 248) nur 12,2% (31 von 253) bei den Frauen und statt 10,0% (38 von 377) jetzt 10,5% (38 von 362) bei den Männern. So werden auch im anglo-amerikanischen

Schrifttum keine unterschiedlichen Antikörper-Häufigkeiten bei Männern und Frauen festgestellt (SZMUNESS et al., 1973). TEDDER schreibt allerdings 1980 von einer inzwischen anerkannt zunehmenden Häufigkeit von HBV-Markern unter den Männern, die wahrscheinlich auf eine steigende HBV-Exposition der Männer zurückzuführen ist, und findet in einer Londoner Blutspendergruppe (Erstspender) ein Häufigkeitsverhältnis von 1,36 : 1 zugunsten der Männer (TEDDER et al., 1980).

92 der deutschen Unfallpatienten gaben in der Anamnese eine ikterische Erkrankung an, und 31 dieser HA-Patienten (Hepatitis-Anamnese), entsprechend 37,8%, zeigten einen bestätigenden positiven Antikörper-Befund. Umgekehrt konnten von den insgesamt 98 serologischen HBV-Marker-Befunden (einschließlich 6 HBs-Ag-Befunden) bei deutschen Unfallpatienten nur 31 (=31,6%) durch eine positive Hepatitis-Anamnese bestätigt werden. Die restlichen 67 Patienten (68,4%) mit positivem Serumbefund hatten keine Hepatitiserkrankung erinnerlich. Wenn auch die bereits diskutierte Möglichkeit der aktiven Immunreaktion und Antikörperbildung nach Kontakt mit nicht infektiösem Antigen oder Antigen-Bruchstücken oder ebenso nach Kontakt mit HBV-Antikörpern besteht (HOOFNAGLE et al., 1978), so muß wohl doch in der Überzahl dieser Fälle eine Antikörperbildung durch eine inapparente, subklinisch verlaufende HBV-Infektion angenommen werden.
Das Verhältnis von subklinisch verlaufenden und klinisch apparenten HBV-Infektionen wird allgemein übereinstimmend sehr hoch eingeschätzt, variiert allerdings von Region zu Region und durch schlecht kalkulierbare Faktoren, wie Zuverlässigkeit der ärztlichen

Diagnostik, wie körpereigene Immunlage und sicherlich Art und Weise des Infektionsweges, und es ist fraglich, ob mehr als vielleicht 50% aller Fälle tatsächlich bemerkt und als HBV-Infektion erkannt werden (nach ZUCKERMAN, 1979). Die hohe Häufigkeit von 68% offensichtlich subklinisch verlaufender HBV-Infektionen unter den Unfallpatienten und die nahezu identischen Zahlen (63%, bzw. 69%) anderer Untersuchungen (HARDT et al., 1979; DENES et al., 1978) lassen obige Einschätzung eher als zu niedrig erscheinen.

Die aus anamnestischen Angaben ermittelte Hepatitis-Morbidität der deutschen Unfallpatienten ergibt die überraschend hohe Zahl von 3,5 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr. Sie übersteigt die aus den gemeldeten Erkrankungen im Durchschnitt der Jahre 1974 bis 1978 für die BRD errechnete Zahl von 0,35 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr um den zehnfachen Wert. Es ist bekannt, daß die zur Verfügung stehenden Angaben zur Morbidität der Hepatitis wahrscheinlich nicht sehr zuverlässig sind, da es sicherlich eine sehr hohe Dunkelziffer nicht gemeldeter Erkrankungen gibt (HÖPKEN u. WILLERS, 1978; LANGE, 1982). Die augenfällige und starke Differenz zwischen den offiziellen Morbiditätszahlen und der Hepatitiserkrankungshäufigkeit der Unfallpatienten bestärken diese Annahme und weisen auf eine sehr hohe Zahl nicht erfaßter Erkrankungen hin. Eine weitere Unzulänglichkeit der heute geltenden Morbiditätsangaben erwächst aus den Meldevorschriften des derzeit noch geltenden Bundesseuchengesetzes, das keine Aufschlüsselung der gemeldeten Hepatitisfälle nach den verschiedenen Hepatitis-Typen vorschreibt. Ebensowenig läßt aber auch die Hepatitis-Morbidität der Unfallpatienten, ermittelt aufgrund der

Anamnese, aus der die Art der Hepatitiserkrankung nicht ersichtlich sein kann, Rückschlüsse über den tatsächlichen Anteil der einzelnen Hepatitisformen an der Morbidität der Hepatitis zu.
Die bei den Unfallpatienten beobachtete kontinuierliche Abnahme der Hepatitis-Morbidität in den letzten Jahrzehnten seit dem Zeitraum von 1936-45, also den Jahren des Zweiten Weltkrieges, mit dem Gipfel von 8,1 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr, bis zum Zeitraum von 1966-75 mit 1,8 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr, war zu erwarten, da epidemieartige Häufungen von Hepatitis-Infektionen immer während der großen Kriege beobachtet wurden (nach ZUCKERMAN, 1972; von BORMANN u. Mitarb., 1943). Die Widerspiegelung einer solchen zeitlichen Abhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit von Ereignissen wie den Weltkriegen, die ganze Staaten und deren Bevölkerung umfassend betreffen, durch eine epidemiologische Gruppe, wie die der Unfallpatienten, darf wahrscheinlich als Anzeichen für die gute Repräsentation der Gesamtbevölkerung durch diese Gruppe gewertet werden.

So scheint die durch zufallsbedingte Selektion eines Unfalls entstandene Gruppe die eigentliche Problemstellung dieser Arbeit, nämlich der Aufstellung einer "Normgruppe" mit einer "normalen", d.h. der Wohnbevölkerung tatsächlich entsprechenden HBV-Marker-Durchseuchung, weitestgehend zu lösen. Dafür sprechen auch folgende, weitere aus dieser Studie hervorgehende Beobachtungen:

- Ein Vergleich der Sozial- und Altersstrukturen zwischen der Wohnbevölkerung Tübingens und den Unfallpatienten zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit der

Verteilungsmuster von Sozialstatus und Altersgruppierungen (Siehe Tab. 3, S.49). Einschränkend muß gesagt werden, daß bei den Unfallpatienten Erwerbstätige, darunter speziell Arbeiter, ebenso wie die Altersgruppe der 20- bis 39-jährigen überrepräsentiert sind, was das graphische Verteilungsbild der Gruppe der Unfallpatienten gegenüber der Wohnbevölkerung allerdings nicht grundlegend verändert. Erklärbar ist diese Überrepräsantation wahrscheinlich durch die hohe Zahl von Arbeitsunfällen unter den angegebenen Unfallarten, die naturgemäß zu einem höherem Anteil von körperlicher Arbeit leistenden und damit sich auch eher im mittleren Lebensalter befindlichen Personen unter den Unfallpatienten führt. Sicherlich ist aber auch anzunehmen, daß in größeren Firmen vorhandene betriebseigene medizinische Einrichtungen Arbeitsunfälle kleineren Umfangs ausfiltern, sodaß in der Ambulanz der Chirurgischen Poliklinik der Universität Tübingen nur eine reduzierte Zahl von tatsächlich schwerwiegenden Arbeitsunfällen zur Behandlung kommt. Dies mag wiederum einen gewissen Ausgleich der sonst noch stärkeren Überrepräsentation von Arbeitern mittleren Lebensalters bewirken.

- Vergleicht man die Häufigkeit von Anti-HBs in verschiedenen Altersgruppen bei den deutschen Unfallpatienten und den 1157 Tübinger Blutspendern (FRÖSNER et al., 1975)(Siehe Abbildung 4, S.61) sowie den 1945 bayerischen Blutspendern (FRÖSNER et al., 1980)(Siehe Abbildung 6, S.67), so zeigen sich in beiden Fällen ähnliche, von dem der Unfallpatienten in gleicher Weise abweichende Kurvenverläufe. Auffallend sind in beiden Blutspendergruppen die grossen Differenzen in der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen, die in einem Fall signifikant ist. Daneben

fällt die niedrige Durchseuchungsrate bei der Bestimmung von Anti-HBs mittels indirekter Hämagglutination im Vergleich zur Radioimmunmethode auf (HA: 8,9%; RIA: 11,3%). Obwohl die Empfindlichkeit dieser beiden Testsysteme als vergleichbar angesehen wird (nach ZUCKERMAN, 1979), sprechen unsere Befunde, wie auch die einer älteren Dissertationsarbeit aus der Transfusionszentrale Tübingen (BAUER, 1977), für eine Verwendung von Radioimmunoassays mit hoher Empfindlichkeit (Abb. 4, S.61).
Eine Gegenüberstellung der Altersstrukturen der Unfallpatienten und der beiden Blutspendergruppen mit der der Wohnbevölkerung Tübingens (Tab. 5, S.51) zeigt die größte Ähnlichkeit der Altersgruppierungen bei der Gruppe der Unfallpatienten mit einem der Wohnbevölkerung durchaus vergleichbaren Gruppierungsmuster, während die beiden Blutspendergruppen wesentlich stärker abweichen und auch untereinander starke Differenzen aufweisen.
Diese Beobachtung legt nahe, daß es bei Blutspendergruppen durch eine unbekannte Altersgruppierung zu einer unkontrollierten Beeinflussung oder Verfälschung der HBV-Marker-Durchseuchungsrate kommen kann. Die Abhängigkeit der HBV-Antikörper-Häufigkeit vom Lebensalter ist von mehreren Autoren beschrieben und hinreichend bekannt (FRÖSNER et al., 1975; FRÖSNER et al., 1980; HARDT et al., 1979; ZUCKERMAN, 1979).

- Ebenso zeigt eine Gegenüberstellung des sozialen Status der Unfallpatienten und der 1157 Tübinger Blutspender (FRÖSNER et al., 1975) starke Differenzen untereinander und weiterhin eine wesentlich stärkere Abweichung vom sozialen Status der Wohnbevölkerung bei der Blutspendergruppe (Siehe Tab. 4, S.50, vergleiche Tab. 3, S.49). Da die Bedeutung

des sozioökonomischen Status eines untersuchten Kollektives für die Anti-HBV-Trägerrate ebenfalls aus mehreren Studien bekannt ist (CHERUBIN et al., 1972; FRÖSNER et al., 1975; ZUCKERMAN, 1979), ist wohl auch einer unbekannten Sozialstruktur von Blutspender-Vergleichsgruppen, die sicherlich abhängig ist von der Lokalisation (z.B.: Einfluß nahegelegener Kasernen oder Hochschulen, vergleiche Tab. 4, S.50) und vom Träger (z.B. Einfluß der Honorarfrage) der Blutspendeeinrichtung, entsprechende Bedeutung beizumessen.

- Da Personen mit einer positiven Hepatitis-Anamnese nicht zum Blutspenden zugelassen werden und Erstspender mit HBsAg-positivem Serumbefund von weiteren Blutspenden ausgeschlossen werden, stellen Blutspender sicher eine Gruppe mit minimaler Durchseuchung dar. Dieser Faktor ist bei Blutpendergruppen von Erstspendern oder Wiederspendern von unterschiedlicher Bedeutung, sicher kommt jedoch hinzu, daß weite Bevölkerungskreise über die Voraussetzung einer negativen Hepatitis-Anamnese als Zulassungskriterium zur Blutspende informiert sind und deshalb gar nicht erst zur Blutspende erscheinen.

  Ebenso kann bei Personen, die sich zum Blutspenden oder zur Teilnahme an einem Freiwilligen-Kollektiv (SCHOBER u. Mitarb., 1973) bereiterklären, möglicherweise ein überdurchschnittliches Gesundheitsbewußtsein vorherrschen, das die Anti-HBV-Trägerrate in diesen Gruppen ebenfalls in Richtung minimaler Durchseuchung beeinflußt. Diese Unabwägbarkeiten sind bei der Gruppe der Unfallpatienten durch die zufallsbedingte Selektion mit Sicherheit auszuschließen.

- Wie bereits in der Diskussion beschrieben (vgl. S.99 u. S.94/95), lassen sich geschichtliche Ereignisse mit Auswirkung auf den Gesundheitszustand der gesamten Bevölkerung anhand der Altersverteilung der Anti-HBV-Trägerrate und anhand der Hepatitismorbidität der Unfallpatienten widerspiegeln. Diese Beobachtung, die bei der Anti-HBV-Altersverteilung der baden-württembergischen und der bayerischen Blutspendergruppen nicht zu finden ist, allerdings im Falle der Anti-HBV-Altersverteilung einer dänischen Blutspendergruppe (HARDT et al., 1979) bestätigt wird, läßt die Annahme zu, daß unsere Gruppe der Unfallpatienten einen weitaus besseren Repräsentanten der "Normalbevölkerung" darstellt, während Blutspendergruppen abhängig von den erwähnten Einflüssen in Bezug auf die Widerspiegelung der "normalen" Bevölkerung sehr unterschiedlich zu bewerten sind.
- So zeigt sich dann auch im Vergleich der Gruppe der deutschen Unfallpatienten mit 4 Blutspendergruppen (Siehe Tab. 14, S.70) in allen 4 Fällen eine signifikant niedrigere Antikörperrate bei den Blutspendern. Unabhängig von der Bewertung der Antikörperbefunde der einzelnen Gruppen - ob nun als sicher nachgewiesene HBV-Erkrankung nur gleichzeitig Surface- und Core-positive Antikörperbefunde gelten, oder ob auch solitäre Antikörperbefunde gewertet werden (Vgl. S.80-90) -, bleiben die Unterschiede der Antikörper-Häufigkeiten zwischen Unfallpatienten und jeder einzelnen Blutspendergruppe signifikant (Siehe Zeile III und IV der Tab. 14, S.70). Auffallend sind die in Relation zu den relativ niedrigen Prozentzahlen doch beträchtlichen Unterschiede der Anti-HBV-Häufigkeiten innerhalb der 4 Blutspendergruppen (von 8,33% bis 2,0% bei Wertung aller Anti-

körperbefunde, bzw. von 4,2% bis 0,9% bei Wertung nur der gesicherten Antikörperbefunde), die wohl auf die bereits diskutierten unkontrollierbaren Einflüsse der Anti-HBV-Rate bei Blutspendergruppen zurückzuführen sind. Um dies zu verdeutlichen, wurde die Gruppe der englischen Blutspender (TEDDER et al., 1980), trotz ihrer Rekrutierung aus einem anderen Volk, als "Außenseiter" zum Vergleich aufgeführt.

Abschließend kann gesagt werden, daß die Tauglichkeit von Blutspendergruppen als Vergleichs-Kollektiv berechtigterweise in Zweifel gezogen wird. Die vorliegende Arbeit zeigt bei den zum Vergleich herangezogenen Blutspendergruppen differierende Antikörper-Häufigkeiten, die auf nicht kontrollierbare Unterschiede in der altersmäßigen und sozialen Zusammensetzung dieser Gruppen zurückzuführen sind. Nicht abwägbare und unkontrollierte Einflüsse durch unbekannte Alters- und Sozialstrukturen, sowie durch unbekannte Anteile von Patienten mit überdurchschnittlich hohem oder niedrigem Hepatitisrisiko, führen bei den Blutspendergruppen zu möglicherweise verfälschten Antikörperhäufigkeiten, die deshalb nicht als Vergleichszahlen bei epidemiologischen Untersuchungen herangezogen werden sollten.
Ein großer Teil dieser unabwägbaren Einflüsse auf die gefundene Antikörper-Häufigkeit ist bei der Gruppe der Unfallpatienten durch die Zufallsselektion ausgeschaltet. Abhängigkeiten der Antikörperrate von Alters- und Sozialstruktur treten in vergleichbarem Maße auf wie in der regionalen Wohnbevölkerung, aus der sich die Unfallpatienten rekrutieren.
Die, wie erwartet, signifikant höhere Antikörperrate bei den Unfallpatienten von 13,9% zeigt, daß die

"normale" Antikörper-Durchseuchung in Vergleichsstudien zu niedrig eingeschätzt wurde und läßt eine weitere Verwendung von Blutspendergruppen als Vergleichskollektiv bei epidemiologischen Untersuchungen aufgrund deren minimaler Durchseuchung nicht mehr empfehlenswert erscheinen.

V Zusammenfassung

Die durch die zufallsbedingte Selektion eines Unfalls erstellte Gruppe von 750 Patienten aus der Ambulanz der Chirurgischen Poliklinik der Universität Tübingen ist in Alters- und Sozialstruktur der Wohnbevölkerung Tübingens ähnlich. Die bei nur deutschen Unfallpatienten mittels Radioimmunoassay ermittelte Antikörperrate von 13,9% kann deshalb als "normale", der der Wohnbevölkerung entsprechende Durchseuchungsrate angesehen werden und als Bezugszahl für epidemiologische Untersuchungen gelten. Unkontrollierte Anteile von Personen mit hohem Hepatitisrisiko in Vergleichsgruppen, wie in der vorliegenden Gruppe Ausländer aus Mittelmeeranrainerstaaten, können zu einer starken Verfälschung der Ergebnisse führen.

Die Hepatitismorbidität der deutschen Unfallpatienten liegt mit 3,5 Erkrankungen pro 1000 Personen und Jahr wesentlich über den offiziell für die BRD errechneten Zahlen, was auf eine bisher noch unterschätzte Dunkelziffer nicht gemeldeter Erkrankungen hinweist.

Weder dem Surface- noch dem Core-Antikörper kann eindeutig eine bessere Funktion als Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion zugesprochen werden, da solitäre Befunde beider Antikörper mit 2,4%, bzw. 2,5% häufig sind. Für epidemiologische Untersuchungen empfiehlt sich daher bis zur Abklärung der Bedeutung solitärer Antikörperbefunde ein Screening auf beide Antikörper.

Vier mit den deutschen Unfallpatienten verglichene Blutspendergruppen weisen signifikant niedrigere Durchseuchungsraten auf. Da die Durchseuchungsraten von Blutspendergruppen, abhängig von verschiedenen, schwer zu kontrollierenden Einflüssen, sogar untereinander stark differieren, sind sie als Bezugsgruppen bei epidemiologischen Untersuchungen nicht mehr zu empfehlen.

A b s t r a c t

Hermann Englert

Zur Frage der Ermittlung eines Vergleichkollektives mit "normaler" Häufigkeit von Anti-HBs und der Wertigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc als Hepatitis-B-Marker

The studied population consisting of 750 patients, which were all victims of accidents - that means casually selected - and attending the ambulance of the surgical clinic of the University of Tübingen, showed similar patterns of age and social structure as the inhabitants of Tübingen. For these reasons the ratio of antibody to hepatitis B virus of 13.9% found by radioimmunoassays in only German accidental patients might be considered as the "normal" hepatitis B incidence and corresponding to the one of the local residents. Therefore it might more likely be taken as a reference (control population) for other epidemiological studies than any other usual blood donor group.
An uncontrolled percentage of high hepatitis B incidence persons within a reference group might extremely falsify the results as, for example, foreigners from Mediterranean states in the group under consideration do.
The hepatitis morbidity of the German accidental patients (3.5 infections per 1,000 persons and year) essentially surpasses the official amount of the German Federal Republic. This indicates an underestimation of unreported and unregistered infections.
Neither the surface nor the core antibody is a better marker of hepatitis B infection in the past as both of them occur solitarily rather often (from 2.4% to 2.5%). Thus screening on both antibodies is recommended for epidemiological studies till the significance of single antibody reactions is clarified.
Four blood donor groups compared with the German accidental patients show significantly lower epidemiological rates of hepatitis B markers. As even the epidemiological rates of blood donor groups depending on various, hardly controllable influences differ widely from each other, they can no longer be recommended as reference groups for epidemiological studies.

VI Literaturverzeichnis

1. ADAM, E., F.B. HOLLINGER, J.L. MELNICK, A. DUENAS and W.E. RAWLS:
Type B hepatitis antigen and antibody among prostitutes and nuns: a study of possible veneral transmission.
J. Infect. Dis. 129, 317 - 321 (1974).

2. ALDERSHVILE, J., G.G. FRÖSNER, J.O. NIELSEN, F. HARDT, F. DEINHARDT, P. SKINHOJ and the Copenhagen Hepatitis Acuta Programme:
Hepatitis B e antigen and antibody measured by radio-immunoassay in acute hepatitis B surface antigen--positive hepatitis.
J. Infect. Dis. 141, 293 - 298 (1980).

3. ALMEIDA, J.D., A.P. WATERSON, J.M. TROWELL and G. NEALE:
The finding of virus-like particles in two Australia-antigen-positive human livers.
Microbios 6, 145 - 153 (1970).

4. ALMEIDA, J.D., D. RUBENSTEIN and E.J. STOTT:
New antigen-antibody system in Australia-antigen--positive hepatitis.
Lancet 1971 II, 1224 - 1228.

5. ALMEIDA, J.D., F. DEINHARDT, A.W. HOLMES, D.A. PETERSON, L. WOLFE and A.J. ZUCKERMAN:
Morphology of the GB hepatitis agent.
Natur 261, 608 - 609 (1976).

6. ALTER, H.J., L.B. SEEFF, P.M. KAPLAN, V.J. McAULIFFE, E.C. WRIGHT, J.L. GERIN R.H. PURCELL, P.V. HOLLAND and H.J. ZIMMERMAN:
Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure.
New Engl. J. Med. 295, 909 - 913 (1976).

7. ALTER, H.J., R.H. PURCELL, P.V. HOLLAND and H. POPPER:
Transmissible agent in non-A:non-B hepatitis.
Lancet 1978 I, 459 - 460.

8. BARKER, L.F., R.J. GERETY and E. TABOR:
The immunology of the hepatitis viruses.
Advances in Int. Med. 23, 327 - 351 (1978).

9. BAUER, B.:
HBs-Antigen-Durchseuchung und HBs-Antikörperfrequenz beim Personal einer chirurgischen Klinik.
Med. Diss., Universität Tübingen (1977).

10. BENHAMOU, J.-P., P. MAUPAS and B. PILLEGAND:
Core antigen in chronic active hepatitis.
Lancet 1976 I, 817 - 820.

11. BLUMBERG, B.S., H.J. ALTER and S. VISNICH:
A "new" antigen in leukaemia sera.
J. Amer. Med. Ass. 191, 541 - 546 (1965).

12. BLUMBERG, B.S., L. MELARTIN, R.A. GUINTO and B. WERNER:
Family studies of a human serum isoantigen system (Australia Antigen).
Amer. J. Hum. Genet. 18, 594 - 608 (1966).

13. BLUMBERG, B.S., B.J.S. GERSTLEY, D.A. HUNGERFORD and W.T. LONDON:
A serum antigen (Australia Antigen) in Down`s syndrom, leukaemia and hepatitis.
Ann. Intern. Med. 66, 924 - 931 (1967).

14. BLUMBERG, B.S., A.J. SUTNICK and W.T. LONDON:
Hepatitis and leukaemia: their relation to Australia Antigen.
Bull. N.J. Acad. Med. 44, 1566- 1567 (1968).

15. BLUMBERG, B.S., W.T. LONDON and A.J. SUTNICK:
Australia Antigen and acute viral hepatitis.
Ann. Intern. Med. 70, 55 - 58 (1969).

16. BORMANN, F. von, R.-E. BADER, H. DEINES und K. UNHOLTZ:
Hepatitis Epidemica (Epidemische Gelbsucht) in Deutschland (1937 - 1938).
Beiträge zur Hygiene und Epidemiologie 1, 1 - 89.
Leibzig: Johann Ambrosius Barth 1943.

17. BRADLEY, D.W., E.H. COOK, J.E. MAYNARD, K.A. McCAUSTLAND, J.W. EBERT, G.H. DOLANA, R.A. PETZEL, R.J. KANTOR, A. HEILBRUNN, H.A. FIELDS and B.L. MURPHY:
Experimental infection of chimpanzees with anti-hemophilic (Factor VIII) materials: Recovery of virus-like particles assocaited with non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 3, 252 - 260 (1979).

18. BRZOSKO, W.J., K. MADALINSKI, K. KRAWCZYNSKI and A. NOWOSLAWSKI:
Duality of hepatitis B antigen and its antibody. Immunofluorescence studies.
J. Infect. Dis. 127, 424 - 428 (1973).

19. Bundesärztekammer, Wissenschaftlicher Beirat der,:
Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion.
Dtsch. Ärztebl. 76, 277 - 293 (1979).

20. Bundesgesundheitsamt, Seminar des, "Praxis der Hepatitisbekämpfung", Redaktion: H.-J. Weise:
Virushepatitiden.
Bundesgesundheitsbl. 22Nr26, 473 - 487 (1979).

21. CAMERON, J.D.S.:
Infective hepatitis.
Quart. J. Med. N.S. 12, 139 - 142 (1943).

22. CHERUBIN, C.E., R.H. PURCELL, J.J. LANDER, T.G. Mc GINN and L.A. CONE:
Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations.
Lancet 1972 II, 149 - 153.

23. COLLER, J.A., I. MILLMAN, T.C. HALBHERR and B.S. BLUMBERG:
Radioimmunoprecipitation assay for Australia Antigen, antibody and antigen-antibody complexes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 249 - 257 (1971).

24. COOK, E.H.Jr, D.W. BRADLEY, C.R. GRAVELLE and J.E. MAYNARD:
Ultrastructural studies of hepatitis A virus by electron microscopy.
J. Med. Virol. 20, 787 - 789 (1976).

25. COUROUCE-PAUTY, A.-M., J. DROUET and D. KLEINKNECHT:
Simultaneous occurrence in the same serum of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen of different subtypes.
J. Infect. Dis. 140, 975 - 978 (1979).

26. DANE, D.S., C.H. CAMERON and M. BRIGGS:
Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis.
Lancet 1970 I, 695 - 698.

27. DEINHARDT, F., A.W. HOLMES, R.B. CAPPS and H.POPPER:
Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions.
J. Exp. Med. 125, 673 - 688 (1967).

28. DEINHARDT, F.:
Hepatitis in primates.
Adv. Virus Res. 20, 113 - 157 (1976).

29. DEINHARDT, F:
Predictive value of markers of Hepatitis virus infection.
J. Infect. Dis. 141, 299 - 305 (1980).

30. DENES, A.E., J.L. SMITH, J.E. MAYNARD, I.L. DOTO, K.R. BERQUIST and A.J. FINKEL:
Hepatitis B infection in physicians. Results of a nationwide seroepidemiologic survey.
J. Amer. Med. Ass. 239, 210 - 212 (1978).

31. Editorial:
Jaundice following yellow fever vaccination.
J. Amer. Med. Ass. 119, 1110 - 1112 (1942).

32. EHRLICH von, B., K. GMELIN und B. KOMMERELL:
Prophylaxe der Virushepatitis.
Dtsch. Ärztebl. 41, 2413 - 2421 (1980).

33. FEINSTONE, S.M., A.Z. KAPIKAIN and R.H. PURCELL:
Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness.
Science 182, 1026 - 1028 (1973).

34. FERENCI, P., B. DRAGOSICS und G. PAUSER:
Non A-non B Hepatitisepidemie bei einer Plasmapheresestelle.
85. Tgg. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med., Wiesbaden (1979).

35. FINDLAY, G.M., F.O. MacCALLUM and F. MURGATROYD:
Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called catarrhal jaundice).
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 32, 575 - 586 (1939).

36. FINDLAY, G.M. and N.H. MARTIN:
Jaundice following yellow-fever immunisation.
Lancet 1943 II, 678 - 680.

37. FLAUM, A., H. MALMROS und E. PERSSON:
Eine nosocomiale Ikterus-Epidemie.
Acta Med. Scand. 16, 544 - 553 (1926).

38. FRÖSNER, G.G., D.A. PETERSON, A.W. HOLMES und F. DEINHARDT:
Hepatitis B-Antikörper bei Arbeitern eines Plasma-Fraktionierungsbetriebes, Krankenhauspersonal, Patienten und Blutspendern.
Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. A 227, 363 - 367 (1974).

39. FROSNER, G.G., D.A. PETERSON, A.W. HOLMES and F.W. DEINHARDT:
Prevalence of antibody to hepatitis B surface antigen in various populations.
Infect. Immunity 11, 732 - 736 (1975).

40. FRÖSNER, G.G., U. SUGG, W. SCHNEIDER und H.-J. GERTH:
Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern im südwestdeutschen Raum.
Münch. Med. Wschr. 3, 81 - 82 (1975).

41. FRÖSNER, G., H.-R. FRÖSNER, H. HAAS, K. DIETZ, U. SUGG und W. SCHNEIDER:
Häufigkeit von Hepatitis-A-Antikörpern in Bevölkerungsgruppen verschiedener europäischer Länder.
Schweiz. Med. Wschr. 107, 126 - 133 (1977).

42. FRÖSNER, G. und H. HAAS:
Die serologische Diagnostik der Virushepatitis.
Ärztl. Lab. 23, 419 - 424 (1977).

43. FRÖSNER, G.G., H. BANNASKI, M. BRODERSEN, R. SCHEID, J. ABB, M. WEISS und F. DEINHARDT:
Die Bedeutung von Anti-HBc für die Diagnose der akuten und chronischen Hepatitis - B - Infektion.
Medizintechnik 98, 130 - 135 (1978).

44. FRÖSNER, G.G., M. BRODERSEN, G. PAPAEVANGELOU, U. SUGG, H. HAAS, I.K. MUSHAHWAR, C.-M. LING, L.R. OVERBY and F. DEINHARDT:
Detection of HBeAg and anti-HBe in acute hepatitis B by a sensitive radioimmunoassay.
J. Med. Virol. 3, 67 - 76 (1978).

45. FRÖSNER, G.G., M. WEISS, R. SCHEID, F. DEINHARDT, G.A. GATHOF, U. BÄCKER, E. GOSSRAU und A. BÄR:
Häufigkeit von Hepatitis-A- und -B-Markern bei bayerischen Blutspendern.
Münch. Med. Wschr. 122, 231 - 233 (1980).

46. GAVRILLA, J., C. PASCARIU, I. ONESCIUC, M. FETICU and M. CRISAN:
Hepatitis-associated antigen and specific antibodies in sera of convalescent patients with viral hepatitis.
J. Infect. Dis. 126, 200 - 202 (1972).

47. GERBER, M.A., T. ZAPPI, S.J. VERNACE and F. PARONETTO:
Antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B surface antigen-positive and -negative chronic hepatitis.
J. Infect. Dis. 135, 1006 - 1009 (1977).

48. GERETY,R.J., E. TABOR, R.H. PURCELL and F.J.TYERAR:
Summary of an international workshop on hepatitis B vaccines.
J. Infect. Dis. 140, 642 - 648 (1979).

49. GERLICH, W., H. ORTMAN und O. KLINGE:
Ätiologie der chronischen Hepatitis.
Vortrag auf der Arbeitstagung der Sektion IV der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie.
13. - 15. 10. 1977 in Giessen (1977).

50. GERLICH,W.H., W. LUER, R. THOMSSEN and the Study Group for Viral Hepatitis of the Deutsche Forschungsgemeinschaft:
Diagnosis of acute and inapparent hepatitis B virus infektion by anti-ABc of the IgM-antibody class.
J. Infect. Dis. 142, 95 - 101 (1980).

51. GOCKE, D.J.:
A prospective study of posttransfusion hepatitis: the role of Australia antigen.
J. Amer. Med. Ass. 219, 1165 - 1170 (1972).

52. GRADY, G.F.:
Report of the U.S. National Heart and Lung Institute Collaborative Study Group and Phoenix Laboratories Division, Bureau of Epidemiology, Center for Disease Control.
Relation of e antigen to infectivity of HBsAg-positive inoculations among medical personnel.
Lancet 1976 II, 492 - 493.

53. GREENBERG, H.B. and D.J. GOCKE:
An analysis of antibody response to Australia Antigen in man.
J. Infect. Dis. 123, 356 - 364 (1971).

54. GREENMAN, R.L. and W.S. ROBINSON:
D.N.A. polymerase in the core of human hepatitis B virus candidate.
J. Med. Virol. 13, 1231 - 1236 (1974).

55. GUDAT, F., L. BIANCHI, G.A. STADLER und M. SCHMID:
Klassifizierung und Infektiosität der chronischen Hepatitis B definiert durch Dane-Partikel im Blut und Virus-Komponenten in der Leber.
Schweiz. Med. Wschr. 106, 812 - 824 (1976).

56. GUDAT, F., L. BIANCHI, M. FINCH, G. KREY and Y. ENDO:
Nuclear fluorescence of liver cells for IgG in viral hepatitis B: Significance and relation to hepatitis B--core and anti-hepatitis B-core formation.
Klin. Wschr. 55, 329 - 336 (1977).

57. HANSSON, B.G.:
Age- and sex-related distribution of antibodies to hepatitis B surface and core antigen in a Swedish population.
Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B., 84, 342 - 346 (1976).

58. HARDT, F., J. ALDERSHVILE, O. DIETRICHSON, E. JUHL, J. O. NIELSEN, P. SCHLICHTING, P. SKINHOJ and U. TAGE-JENSEN:
Hepatitis B virus infections among Danish surgeons.
J. Infect. Dis. 140, 972 - 974 (1979).

59. HILLEMAN, M.R., A.U. BERTLAND, E.B. BUYNAK, G.P. LAMPSON, W.J. McALEER, A.A. McLEAN, R.R. ROEHM and A.A. TYTELL:
Clinical and laboratory studies of HBsAg vaccine.
In "Viral hepatitis. A contemporary assessment of etiology,epidemiology, pathogenesis and prevention" (VYAS, G.N., S.N. COHEN and R. SCHMID, eds.).
pp. 525 - 537. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978.

60. HINDMAN, S.H., C.R. GRAVELLE, B.L. MURPHY, D.W. BRADLEY, W.R. BUDGE and J.E. MAYNARD:
"e" antigen, Dane particles, and serum DNA polymerase activity in HBsAg carriers.
Ann. Intern. Med. 85, 458 - 460 (1976).

61. HIRSCHMAN, S.Z., S.J. VERNACE and F. SCHAFFNER:
D.N.A. polymerase in preparations containing Australia antigen.
Lancet 1971 I, 1099 - 1103.

62. HÖPKEN, W. und H. WILLERS:
Epidemiologie der Hepatitis B.
Bundesgesundheitsblatt 21, 356 - 363 (1978).

63. HOOFNAGLE, J.H., R.J. GERETY and L.F. BARKER:
Antibody to hepatitis-B-virus core in man.
Lancet 1973 II, 869 - 873.

64. HOOFNAGLE, J.H., R.J. GERETY, L.Y. NI and L.F. BARKER:
Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication.
New Engl. J. Med. 290, 1336 - 1340 (1974).

65. HOOFNAGLE, J.H., R.J. GERETY and L.F. BARKER:
Antibody to hepatitis B core antigen.
Amer. J. Med. Sci. 270, 179 - 187 (1975).

66. HOOFNAGLE, J. H., L.B. SEEF, Z.B. BALES and H.J. ZIMMERMAN:
Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen.
New Engl. J. Med. 298, 1379 - 1383 (1978a).

67. HOOFNAGLE, J.H., L.B. SEEFF, Z.B. BALES, E.C. WRIGHT, H.J. ZIMMERMAN and the Veterans Administration Cooperative Study Group:
Passive-active immunity from hepatitis B immune globulin. Reanalysis of a Veterans Administration cooperative study of needle-stick hepatitis.
Ann. Intern. Med. 91, 813 - 818 (1979).

68. KAPLAN, P.M., R.L. GREENMAN, J.L. GERIN, R.H. PURCELL and W.S. ROBINSON:
D.N.A. polymerase associated with human hepatitis B antigen.
J. Med. Virol. 12, 995 - 1105 (1973).

69. KATCHAKI, J.N., M.van der WAART, T.H. SIEM, R. BROUWER and A. SCHUURS:
The occurrence of antibody markers of hepatitis B virus infection in an HBs-Ag-negative blood donor population.
Vox Sanguinis 37, 9 - 13 (1979).

70. KISSLING, R.E. and L.F. BARKER:
Evaluation of assay methods for hepatitis-associated antigen.
Appl. Microbiol. 23, 1037 - 1046 (1971).

71. KORETZ, R.L., D.R. KLAHS, S. RITMAN U.H. DAMUS and G.L. GITNICK:
Post-transfusion hepatitis in recipients of blood screened by newer assays.
Lancet 1973 II, 694 - 696.

72. KRUGMAN, S., J.P. GILES and J. HAMMOND:
Hepatitis virus: effect of heat on the infectivity and antigenicity of the MS-1 and MS-2 strains.
J. Infect. Dis. 122, 432 - 434 (1970).

73. KRUGMAN, S. and J.P. GILES:
Viral hepatitis. New light on an old disease.
J. Amer. Med. Ass. 212, 1019 - 1029 (1970).

74. KRUGMAN, S., J.P. GILES and J. HAMMOND:
Viral hepatitis, type B (MS-2 strain).
Studies on active immunization.
J. Amer. Med. Ass. 217, 41 - 43 (1971).

75. KRUGMAN, S. and J.P. GILES:
Viral hepatitis, type B (MS-2 strain).
Further observations on natural history and prevention.
New Engl. J. Med. 288, 755 - 759 (1973).

76. KUWERT, E.K. und N. SCHEIERMANN:
Hepatitis: Durchseuchung, Prophylaxe und Therapie.
Zahnärtzl. Mitt. 7, 414 - 419 (1981).

77. LANDER, J.J., H.F. ALTER and R.H. PURCELL:
Frequency of antibody to hepatitis-associated antigen as measured by a new radioimmunoassay technique.
J. Immunol. 106, 1166 - 1171 (1971).

78. LANGE, W.:
Epidemiologie der Hepatitis in Deutschland.
Aus: FRÖSNER, G., H.-G. LASCH und E. LECHLER:
Plasmaproteine und Virushepatitis.
1 - 9. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1982.

79. LE BOUVIER, G.L. and A. WILLIAMS:
Serotypes of hepatitis B antigen (HBsAg): the problem of "new" determinants, as exemplified by "t".
Amer. J. Med. Sci. 270, 165 - 169 (1975).

80. LÜRMAN, W.:
Eine Icterusepidemie.
Berl. Klin. Wschr. 22, 20 - 23 (1885).

81. MacCALLUM, F.O.:
Early studies of viral hepatitis.
Brit. Med. Bull. 28, 105 - 108 (1972).

82. MAGNIUS, L.O. and J.A. ESPMARK:
A new antigen complex co-occuring with Australia antigen.
Acta Path. Microbiol. Scand. 80, 335 - 337 (1972).

83. MAGNIUS, L.O. and J.A. ESPMARK:
New specificities in Australia antigen positiv sera distinct from the Le Bouvier determinants.
J. Immunol. 109, 1017 - 1021 (1972).

84. MAUPAS, P., A. GOUDEAU, P. COURSAGET, J. DRUCKER and P. BAGROS:
Immunization against hepatitis B in man.
Lancet 1976 I, 1367 - 1369.

85. MAUPAS, P., A. GOUDEAU, P. COURSAGET, J. DRUCKER and P. BAGROS:
Hepatitis B vaccine: efficacy in high-risk settings, a two year study.
Intervirology 10, 196 - 201 (1978).

86. MAYCOCK, W.d'A.:
Hepatitis in transfusion services.
Brit. Med. Bull. 28, 163 - 168 (1972).

87. M.C.R. Blood Transfusion Resaerch Committee:
Post-transfusion hepatitis in a London hospital: results of a two-year prospective study.
J. Hyg. (Camb.) 73, 173 - 188 (1974).

88. MOSLEY, J.W., A.G. REDERKER, S.M. FEINSTONE and R.H. PURCELL:
Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis.
New Engl. J. Med. 296, 75 - 78 (1977).

89. MÜLLER, R., H. WILLERS, K.W. KNOCKE, W. HÖPKEN und H. DEICHER:
Die Epidemiologie der Virushepatitis im Raum Hannover.
Transfusionsmed. Immunhaematol. 3, 33 - 37 (1976).

90. MÜLLER,R., H. WILLERS, G.G. FRÖSNER, W. GERLICH, K.W. KNOCKE, S. SIPOS, H. DEICHER and W. HOPKEN:
The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis. An epidemiological study on viral hepatitis in the Hannover region.
Infection 6, 65 - 70 (1978).

91. MÜLLER, R., H. WILLERS, K.W. KNOCKE, S. SIPOS und W. HÖPKEN:
Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non A, Non B.
Dtsch. Med. Wschr. 104, 1471 - 1474 (1979).

92. MUSHAHWAR, I.K., L.R. OVERBY, G.G. FRÖSNER, F. DEINHARDT and C.-M. LING:
Prevalence of hepatitis B e-antigen and its antibody as detected by radioimmunoassays.
J. Med. Virol. 2, 77 - 87 (1978).

93. NORDENFELT, E. and M. ANDREN-SANDBERG:
Dane particle-associated DNA polymerase and e antigen: relation to chronic hepatitis among cariers of hepatitis B surface antigen.
J. Infect. Dis. 134, 85 - 89 (1976).

94. OKOCHI, K. and S. MURAKAMI:
Observation of Australia Antigen in Japanese.
Vox Sanguinis 15, 374 - 378 (1968).

95. PAPAEVANGELOU, G., T. TRICHOPOULOS, T. KREMASTINOU and G. PAPOUTSAKIS:
Prevalence of hepatitis B antigen and antibody in prostitutes.
Brit. Med. J. 1974 II, 256 - 258.

96. PAPAEVANGELOU G., G. FROSNER, J. ECONOMIDOU, S. PARCHA and A. ROUMELIOTOU:
Prevalence of hepatitis A and B infections in multiply transfused thalassaemic patients.
Brit. med. J. 1, 689 - 693 (1978).

97. PESENDORFER, F., O. KRASSNITZKY und F. WEWALKA:
Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis--Associated-Antigen" (Au/SH-Antigen).
Klin. Wschr. 48, 58 - 59 (1970).

98. PESENDORFER, F.X.:
Hepatitis B Surface Antikörper (Nachweis, Häufigkeit, klinische Bedeutung).
Wien. Klin. Wschr. 88, Suppl. 87, 1 - 22 (1976).

99. PETERSON, M.R., L.F. BARKER and D.S. SCHADE:
Detection of antibody to hepatitis-associated antigen in hemophilia patients and in voluntary blood donors.
Vox Sanguinis 24, 66 - 75 (1973).

100. PETERSON, D.A., G.G. FROESNER and F.W. DEINHARDT:
Evaluation of passive hemagglutination, solid-phase radioimmunoassay, and immunoelectroosmophoresis for the detection of hepatitis B antigen.
Appl. Microbiol. 26, 376 - 380 (1973).

101. PRINCE, A.M.:
Relation of Australia and serum hepatitis antigen.
Lancet 1968 II, 462 - 468.

102. PRINCE, A.M.:
An antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 60, 814 - 821 (1968).

103. PRINCE, A.M., R.L. HARGROVE, C.E. SZMUNESS, C.E. CHERUBIN, V.J. FONTANA and G.H. JEFFRIES:
Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis.
New Engl. J. Med. 282, 987 - 993 (1970).

104. PRINCE, A.M., B. BROTMAN, D. JASS and H. IKRAM:
Specifity of the direct solid-phase radioimmunoassay for the detection of hepatitis B antigen.
Lancet 1973 I, 1346 - 1350.

105. PRINCE, A.M., B. BROTMAN, G.F. GRADY, W.J. KUHNS, C. HAZZI, R.W. LEVINE and S.J. MILLIAN:
Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus.
Lancet 1974 II, 241 - 246.

106. PROPERT, S.A.;
Hepatitis after prophylactic serum.
Brit. Med. J. 1938 II, 677 - 678.

107. PURCELL, R.H., J.L. GERIN, J.B. ALMEIDA and P.V. HOLLAND:
Radioimmunoassay for the detection of the core of the Dane particle and antibody to it.
Intervirology 2, 231 - 243 (1973/74).

108. PURCELL, R.H. and J.L. GERIN:
Hepatitis B subunit vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees.
Amer. J. Med. Sci. 270, 395 - 401 (1975).

109. PURCELL, R.H. and J.L.GERIN:
Hepatitis B vaccines: a status report.
In "Viral hepatitis. A contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis and prevention."
(VYAS, G.N., S.N. COHEN and R. SCHMID, eds.).
pp. 491 - 505. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978.

110. ROBINSON, W.S., D.A. CLAYTON and R.L. GREENMAN:
DNA of a human hepatitis B virus candidate.
J. Med. Virol. 14, 384 - 391 (1974).

111. RÖLLINGHOFF, M., E. SCHÄFER und W. RÖLLINGHOFF:
unterschiedliches Vorkommen von Australia Antigen und Serumhepatitisinfektiösität in tropischen und nichttropischen Ländern.
Med. Klin. 67, 535 - 539 (1972).

112. SACHS, L.:
Angewandte Statistik. Planung und Auswertung, Methoden und Modelle, 4. Auflage.
269 - 290. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974.

113. SCHOBER, A. und R. THOMSSEN:
Natur und Nachweis des Hepatitis-B-(Australia)Antigens und seines Antikörpers.
Internist 14, 546 - 553 (1973).

114. SCHRICKER, K.Th. und H. JELTSCH:
Bedarf die Bezeichnung "Transfusionshepatitis" einer Revision?
Transfusionsmed. Immunhaematol. 3, 114 - 118 (1976).

115. SHIRACHI, R., H. SHIRAISHI, A. TATEDA, K. KIKUCHI and N. ISHIDA:
Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis.
Lancet 1978 II, 853 - 859.

116. STUTE, R.:
Die serologische Diagnostik der Hepatitis B.
- Wertigkeit der Hepatitis B-Marker -.
Hyg. u. Med. 5, 323 - 325 (1980).

117. SUGG, U.:
Hepatitis aus der Sicht einer Transfusionszentrale.
Aus: FROSNER, G., H.-G. LASCH und E. LECHLER:
Plasmaproteine und Virushepatitis.
18 - 23. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1982.

118. SUTNICK, A.J., W.T. LONDON and B.S. BLUMBERG:
Australia Antigen in leukaemia.
J. Nat. Cancer Res. 44, 381 - 389 (1970).

119. SZMUNESS, W., A.M. PRINCE, B. BROTMAN and R.L. HIRSCH:
Hepatitis B antigen and antibody in blood donors.
J. Infect. Dis. 127, 17 - 19 (1973).

120. SZMUNESS, W., J.H. HOOFNAGLE, C.E. STEVENS and
A. M. PRINCE:
Antibody against the hepatitis type B core antigen.
Amer. J. Epidemiol. 104, 256 - 262 (1976).

121. SZMUNESS, W., J.L. DIENSTAG, R.H. PURCELL, A.M. PRINCE,
C.E. STEVENS and R.W. LEVINE:
Hepatitis type A and hemodialysis. A sero-epidemiologic
study in 15 U.S. centers.
Ann. Intern. Med. 87, 8 - 12 (1977).

122. TABOR, E., R.J. GERETY, J.A. DRUCKER, L.B. SEEF, J.H. HOOFNAGLE, D.R. JACKSON, M. APRIL, L.F. BARKER and G. PINEDA-TAMONDONG:
Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee.
Lancet 1978 I, 463 - 466.

123. TABOR, E., J.H. HOOFNAGLE, L.A. SMALLWOOD, J.A. DRUCKER, G.C. PINEDA-TAMONDONG. L.Y. NI, T.J. GREENWALT, L.F. BARKER and R.J. GERETY:
Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis.
Transfusion 19, 725 - 731 (1979).

124. TEDDER, R.S., C.H. CAMERON, R. WILSON-CROOME, D.R. HOWELL, A. COLGROVE and J.A.J. BARBARA:
Contrasting patterns and frequency of antibodies to the surface, core, and e antigens of hepatitis B virus in blood donors and in homosexual patients.
J. Med. Virol. 6, 323 - 332 (1980).

125. THOMSSEN, R., W. GERLICH und B. STAMM:
Hepatitis B: Erreger und Infektionsverlauf unter Berücksichtigung vorläufiger Ergebnisse einer Gemeinschaftsstudie.
Bundesgesundheitsblatt 21, 337 - 344 (1978).

126. TSIQUAYE, K.N. and A.J. ZUCKERMAN:
New human hepatitis viruses.
Lancet 1979 I, 1135 - 1136.

127. VIVITSKI, L., C. TREPO, A.M. PRINCE and B. BROTMAN:
Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis.
Lancet 1979 II, 1263 - 1267.

128. VOEGT, H.:
Zur Aetiologie der Hepatitis Epidemica.
Munch. Med. Wschr. 89, 76 - 79 (1942).

129. VYAS, G.H. and N.R. SHULMAN:
Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis.
Science 170, 332 - 333 (1970).

130. VYAS, G.N., S.N. COHEN and R. SCHMID (Hrsg.):
Viral hepatitis.
Philadelphia: Franklin Institute Press 1978.

131. WALSH, J.H., R.S. YALOW and S.A. BERSON:
Radioimmunoassay of Australia Antigen.
Vox Sanguinis 19, 217 - 224 (1970).

132. WEWALKA, F.:
Virushepatitiden.
Dtsch. Ärztebl. 38, 2233 - 2237 (1980).

133. WOLTERS, G., L. KUIJPERS, J. KACAKI and A. SCHUURS:
Solid-phase enzyme immunoassay for detection of hepatitis B surface antigen.
J. Clin. Path. 29, 873 - 878 (1976).

134. World Health Organization:
Viral hepatitis. Report of a WHO scientific group.
WHO Techn. Rep. Ser. 512, Geneva, (1973).

135. World Health Organization:
Viral hepatitis. Report of a WHO meeting.
WHO Techn. Rep. Ser. 570, Geneva, (1975).

136. World Health Organization:
Advances in viral hepatitis. Report of the WHO expert committee on viral hepatitis.
WHO Techn. Rep. Ser. 602, Geneva, (1977).

137. ZUCKERMAN, A.J.:
Hepatitis-associated antigen and viruses.
Amsterdam, London: North-Holland Publishing Company 1972.

138. ZUCKERMAN, A.J.:
The three types of human viral hepatitis.
Bulletin of the WHO 56(1), 1 - 20 (1978).

139. ZUCKERMAN, A.J. and C.R. HOWARD:
Hepatitis viruses of man.
London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco:
Academic Press 1979.

Lebenslauf

Am 11. September 1952 wurde ich, Hermann Robert Hugo E n g l e r t, als Sohn des Tierarztes Dr. Robert Englert und seiner Ehefrau Rita, geb. Schlotter, in Aschaffenburg/Ufr. geboren.

Nach 4 Jahren Grundschule in Alzenau/Ufr. besuchte ich ab 1962 das Friedrich-Dessauer-Gymnasium in Aschaffenburg, wo ich am 19. Juni 1971 das Reifezeugnis erhielt.

Vom 12. Oktober 1971 an war ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für das Studienfach Zahnmedizin eingeschrieben. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 5. Oktober 1972, die zahnärztliche Vorprüfung am 11. Oktober 1974. Nach in Tübingen am 15. Dezember 1977 abgelegtem Staatsexamen erhielt ich am 21. Dezember 1977 meine Bestallung als Zahnarzt.

Nach einer vorübergehenden Anstellung als Ausbildungsassistent an einer Zahnarztpraxis in Gerolzhofen, leistete ich vom 1. Dezember 1978 bis zum 28. Februar 1980 meinen Grundwehrdienst als Sanitätsoffizier/Zahnarzt ab. In der Zeit vom 15. April 1980 bis 31. August 1981 war ich als wissenschaftlicher Angestellter in der konservierenden Abteilung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Tübingen beschäftigt.
Seit 1. September 1981 bin ich wieder als Angestellter in einer freien Zahnarztpraxis in Biberach/Riß tätig.